

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Organická chemie



Bc. David Frejka

Vývoj nových metod pro přípravu sloučenin s pyridinovým kruhem
Development of New Methods for the Synthesis of Compounds Containing the Pyridine Ring

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: prof. RNDr. Martin Katora, CSc.

Praha, 2016

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru GAČR P207/11/0587.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 10. 5. 2016

Podpis

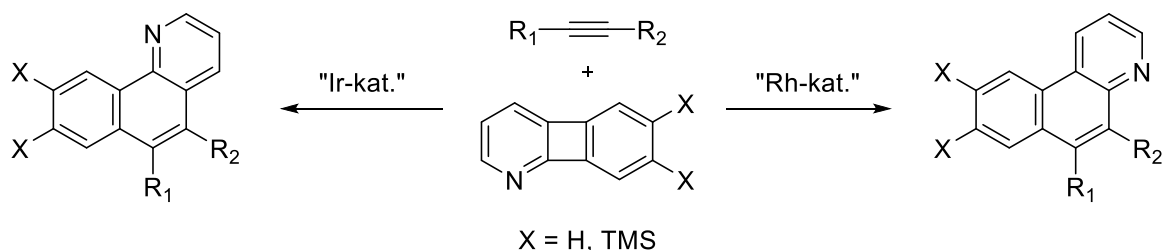
Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá novými reakcemi v oblasti katalytických aktivací C-C vazeb v substrátech obsahující pnuté kruhy a jejich následné funkcionalizace při reakcích s trojnou vazbou alkynů vedoucí k rychlé a jednoduché přípravě regioselektivně substituovaných polyaromatických derivátů.

V rámci této práce byly vyvinuty vůbec první postupy umožňující selektivní aktivace C-C vazeb v nesymetricky substituovaných systémech (1-azabifenylenech) vůči pnutému kruhu a jejich reakce se substituovanými alkyny na principu cyklotrimerizace. Místo inserce alkynu může být ovlivněno použitím některých katalytických systémů obsahující iridiové a rhodiové komplexy (schéma 1).

Tento postup umožňuje jednoduchou, přímočarou a efektivní přípravu derivátů benzochinolinových skeletů, které jsou hojně využívány v mnoha oblastech chemie.

Schéma 1 Regioselektivní aktivace C-C vazeb v 1-azabifenylenech



Klíčová slova: *aktivace C-C vazeb, 1-azabifenylen, cyklotrimerizace, inserce*

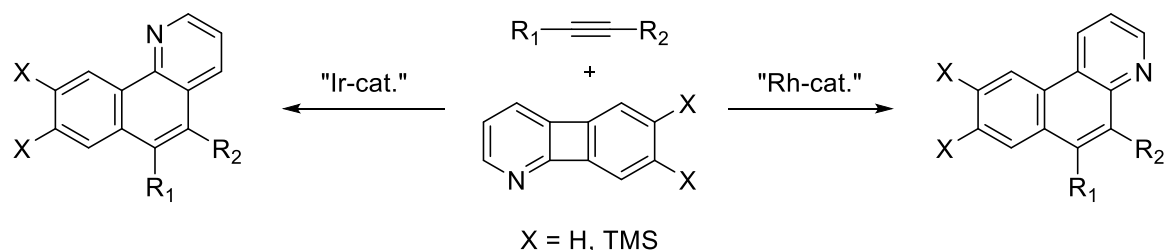
Abstract

This diploma thesis presents a new set of reactions in the field of catalytic C-C bond activations in substrates containing strained rings and their subsequent functionalization in reactions with the triple bond of alkynes resulting in a rapid and straightforward synthesis of regioselectively substituted polyaromatic derivatives.

Within this work, the first procedure allowing for selective activation of C-C bond in unsymmetrically substituted systems (1-azabiphenylenes) with respect to the strained ring and their reactions with substituted alkynes following the pathway of cyclotrimerization has been developed. The site of the insertion of the alkynes can be varied employing some catalytic systems based on iridium and rhodium complexes (scheme 1).

This method enables easy, straightforward and effective synthesis of benzoquinoline derivatives, which are often used in many fields of chemistry.

Scheme 1 Regioselective C-C bond activation in 1-azabiphenylenes



Keywords: C-C bond activation, 1-azabiphenylene, cyclotrimerization, insertion

Obsah

1. Úvod.....	8
2. Cíle práce	9
3. Současný stav problematiky	10
3.1 Příprava a využití benzo[<i>h</i>]chinolinů a jejich derivátů.....	11
3.2 Příprava a využití benzo[<i>f</i>]chinolinů a jejich derivátů.....	20
3.3 Reakce bifenylenů s alkyny	24
3.4 Reakce bifenylenů s nitrily	27
3.5 Benzochinoliny v elektrooptice	28
4. Výsledky a diskuse	30
4.1 Příprava výchozích látek	30
4.2 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů s difenylacetylenem a 4-oktynem ..	31
4.3 Reakce 1-azabifenylenů s difenylacetylenem a 4-oktynem.....	35
4.4 Optimalizace reakce	38
4.5 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů s 1-fenylprop-1-ynem	41
4.6 Reakce 1-azabifenylenů s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem	44
4.7 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů s benzonitrilem	47
5. Experimentální část.....	49
6. Závěr	61
7. Poděkování.....	62
8. Literatura.....	63

Použité zkratky

AIBN	azobisisobutyronitril
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftalen
C ₆ D ₆	deuterovaný benzen
CDCl ₃	deuterovaný chloroform
COD	1,5-cyklooktadien
d	dublet
DBU	1,8-diazabicykloundek-7-en
dd	dublet dubletu
diglym	bis(2-methoxyethyl)ether
DMF	dimethylformamid
dppb	1,4-bis(difenylfosfino)butan
dppbe	1,2-bis(difenylfosfino)benzen
dppe	1,2-bis(difenylfosfino)ethan
dppf	1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen
dppm	1,1-bis(difenylfosfino)methan
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
dtbpm	1,1-bis(di- <i>t</i> -butylfosfino)methan
δ	chemický posun
ekv.	Ekvivalenty
EtOAc	ethyl acetát
HR-EI+	hmotnostní spektroskopie s vysokým rozlišením - elektronová ionizace
HR-ESI	hmotnostní spektroskopie s vysokým rozlišením - ionizace elektrosprejem
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
<i>i</i> -Pr	isopropyl
IR	infračervená spektroskopie
<i>J</i>	interakční konstanta
L	blíže neurčený ligand
LED	dioda emitující světlo (Light-Emitting Diode)
m	multiplet
Me	methyl
Me-BPE	1,2-bis(2,5-dimethylfosfolano)ethan
MW	mikrovlnné záření

NMR	nukleární magnetická rezonance
OLED	organická elektroluminiscenční dioda (Organic Light-Emitting Diode)
Ph	fenyl
PN	$(i\text{-Pr})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
q	kvartet
R_f	retardační faktor
s	singlet
t	triplet
TBPA	tris(4-bromfenyl)aminium hexachlorantimonát
<i>t</i> -Bu	terciární butyl
TEA bromid	tetraethylammonium bromid
TFA	kyselina trifluoroctová
TfOH	kyselina trifluormethansulfonová
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl
t.t.	teplota tání
UV-vis	ultrafialovo-viditelná spektroskopie

1. Úvod

Aktivace C-C vazeb v substrátech obsahující pnuté kruhy jsou v zájmu výzkumných skupin již po několik desetiletí. Postupy vedoucí k jejich vývoji jdou ruku v ruce se zvýšeným zájmem o využití katalytických procesů založených na systémech obsahující komplexy přechodných kovů. Takové postupy totiž často nabízejí nové cesty k substrátům, které by za jiných podmínek nemohly být syntetizovány, případně by byla jejich příprava složitá nebo nevýhodná, ať už z materiálního nebo časového hlediska.

Aktivace C-C vazeb v molekulách obsahující některou z forem pnutých kruhů, jako jsou cyklopropanové a cyklobutanové kruhy, jsou obzvláště výhodné. Tyto reakce díky možnému uvolnění kruhového pnutí, poskytují reaktivní metalacyklické meziprodukty, které mohou následně reagovat s celou řadou substrátů za inserce a tvorby nových sloučenin.

Příkladem takových přístupů jsou již dříve studované aktivace C-C vazeb v symetricky substituovaných substrátech vůči pnutému kruhu, jako je například bifenylen, naznačující jednoduchou a přímočarou syntézu nových selektivně substituovaných polyaromatických sloučenin. Žádoucí se tak jeví výzkum reakcí také v oblasti aktivace C-C vazeb nesymetricky substituovaných substrátů, jako jsou například 1-azabifenyleny. Přítomnost heteroatomu či jiné funkční skupiny by mohla určit směr této reakce a umožnit rozvoj ostatním regioselektivním postupům v nesymetricky substituovaných molekulách v přítomnosti komplexů přechodných kovů ve všech oblastech výzkumu.

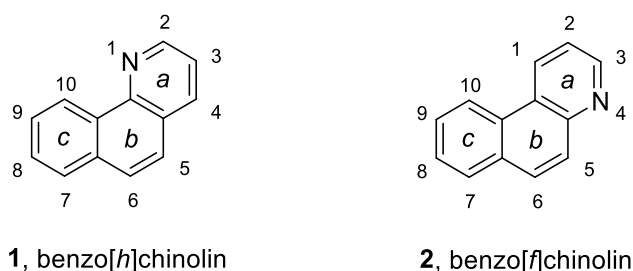
2. Cíle práce

Cílem této práce je výzkum metodiky vedoucí ke katalytickým aktivacím C-C vazeb v 1-azabifenylenech a jejich reakcí s různě substituovanými alkyny. S tímto také souvisí další cíl, kterým je průzkum regioselektivity těchto postupů při použití různých katalytických systémů obsahující komplexy přechodných kovů a s tím související řízená příprava sloučenin obsahující pyridinové kruhy. V neposlední řadě je také kladen důraz na přípravu některých potenciálně využitelných derivátů benzochinolinů.

3. Současný stav problematiky

Počátky chemie chinolinu se datují již do roku 1834, kdy Friedlieb Ferdinand Runge poprvé izoloval chinolin z uhlénoho dehtu.¹ První syntetické postupy vedoucí k přípravě chinolinů se ale začaly v literatuře objevovat až na konci 19. století, kdy jednu z prvních syntéz publikoval Skraup.² Během několika dalších desetiletí se díky zvýšenému zájmu o chinolinové deriváty v literatuře objevilo několik dalších syntetických postupů i modifikací původních reakcí.³ Žádoucí se postupně jevila také syntéza polyaromatických systémů s pyridinovým motivem, zde především benzo[*h*]chinolinu **1** a benzo[*f*]chinolinu **2** (schéma 3.1), jejichž deriváty našly bohaté využití například ve farmacii jako léky proti nemoci malárie.⁴

Schéma 3.1 Vybrané benzochinolinové deriváty



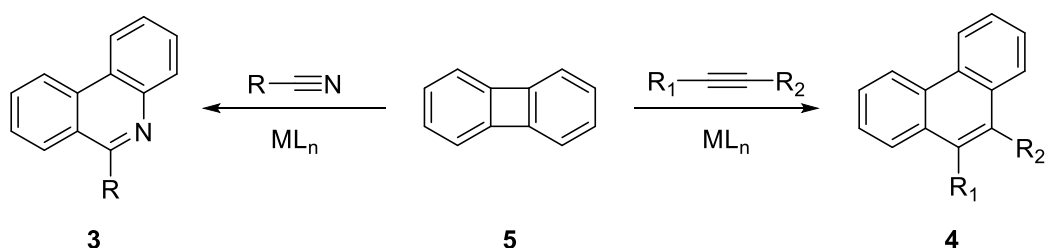
Syntéza benzochinolinů může být v principu provedena třemi různými způsoby – syntéza pyridinového kruhu *a*, centrálního benzenového kruhu *b*, nebo posledního benzenového kruhu *c*. Zatímco postupy využívající syntézy pyridinového kruhu jsou nejdéle známy a jsou často využívány, postupům založeným na syntéze benzenových kruhů *b* a *c* bylo věnováno méně pozornosti.

Snadný a přímočarý postup pro syntézu centrálních kruhů v strukturně podobných sloučeninách k benzochinolinům, fenanthridinům **3** a jejich uhlovodíkových analogů fenanthrenům **4**, představuje aktivace C-C vazeb v bifenylenů **5** a následná inserce alkynu, respektive nitrilu za přítomnosti komplexů přechodných kovů (schéma 3.2).

Polyaromatické sloučeniny obsahující atomy dusíku, kyslíku nebo síry jsou také hojně využívány v elektrooptických zařízeních, jakou jsou například diody OLED.⁵ Nasnadě je proto výzkum rozvoje metod vedoucím k přípravě těchto sloučenin.

Na následujících stránkách je přehled některých reakcí vedoucích k přípravě polyaromatických sloučenin a ukázky jejich využití.

Schéma 3.2 Syntéza polyaromatických sloučenin aktivací C-C vazeb v bifenylenu

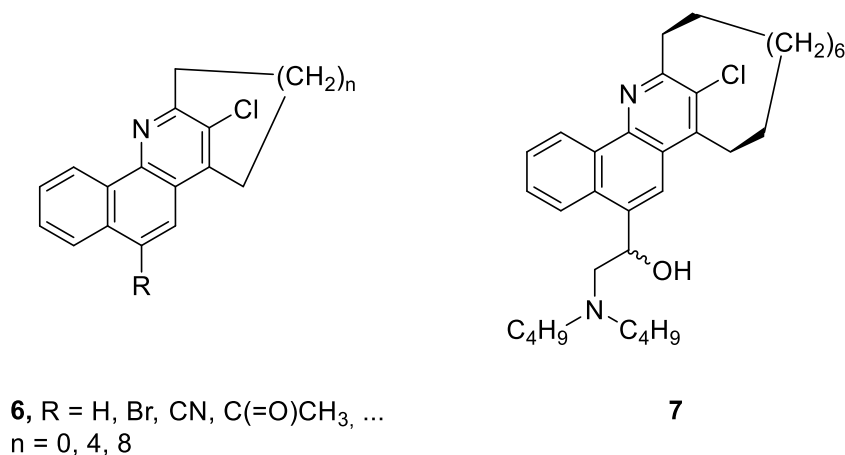


3.1 Příprava a využití benzo[*h*]chinolinů a jejich derivátů

Již v roce 1940 Hamilton a Utermohlen publikovali přípravu různě substituovaných derivátů benzo[*h*]chinolinu pomocí modifikované Skraupovi syntézy vycházející ze substituovaných 1-naftylaminů.⁶ Tento postup ale vyžadoval poměrně drastické reakční podmínky za přítomnosti kyseliny trihydrogenarseničné a kyseliny sírové.

V roce 1972 Parham publikoval syntézu naftopyridinofánů, sloučenin obsahující benzo[*h*]chinolinový motiv.⁷ Hlavním cílem této práce bylo připravit různě substituované pyridinofány odvozené od struktury **6**, a to zejména sloučeninu **7** (schéma 3.1.1), u které byla předpokládána a následně i potvrzena biologická aktivita proti jednomu z druhů nemoci malárie.

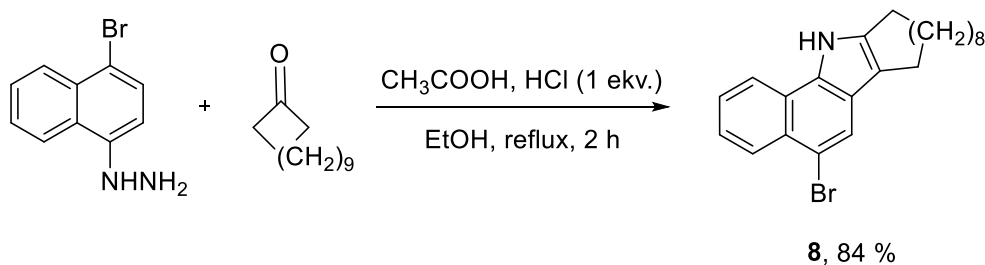
Schéma 3.1.1 Vybrané deriváty naftopyridinofánů



Pyridinový kruh benzo[*h*]chinolinového skeletu v derivátech naftopyridinofánů byl syntetizován ve dvou krocích. Prvním krokem byla Fischerova indolová syntéza. Jako výchozí látka zde byl použit 4-brom-1-naftylhydrazin, který reagoval v ethanolu za zvýšené teploty v přítomnosti kyseliny octové a cyklohexanonu. Přidání kyseliny chlorovodíkové

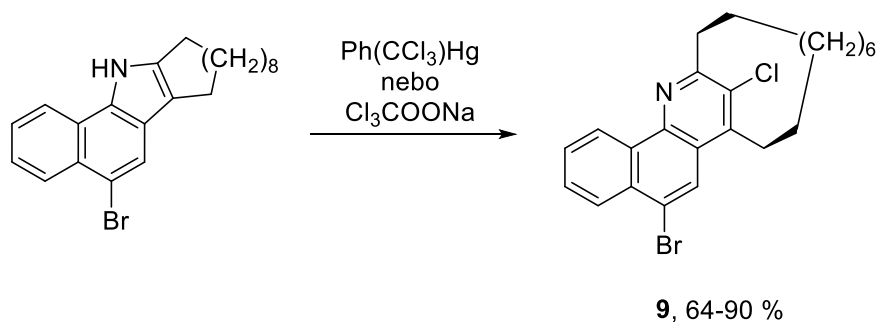
(1 ekv.) a následné zahřívání pod refluxem poskytlo příslušný benzo[g]indolový derivát **8** (schéma 3.1.2).

Schéma 3.1.2 Příprava benzo[g]indolového derivátu **8** Fischerovou syntézou



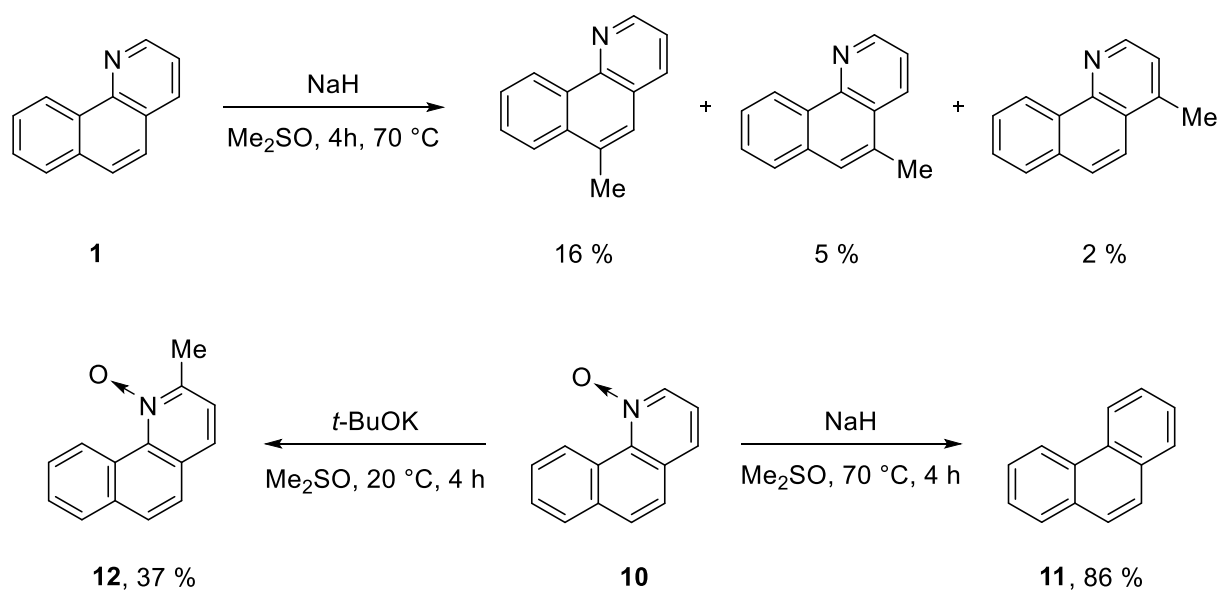
V dalším kroku byl tento motiv převeden na benzo[h]chinolin reakcí buď s fenyl(trichlormethyl)rtutí, nebo trichloracetátem sodným za vzniku naftopyridinofánu **9** (schéma 3.1.3), který byl dále použit k přípravě dalších derivátů.

Schéma 3.1.3 Syntéza benzo[h]chinolinového skeletu v naftopyridinofánu **9**



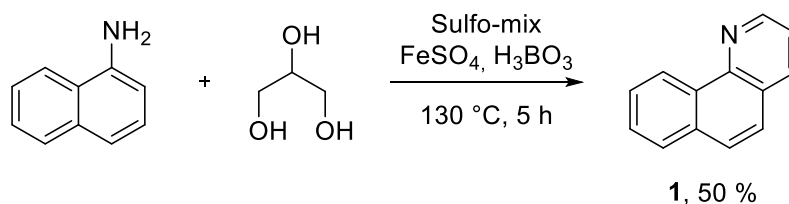
V roce 1977 se Yoshiki Hamada a Isao Takeuchi zabývali rozdílnou reaktivitou při methylaci benzo[h]chinolinů a jejich *N*-oxidů pomocí dimethylsulfoxidu v přítomnosti báze.⁸ Jednou z takových reakcí byla reakce benzo[h]chinolinu **1** v přítomnosti hydridu sodného, která poskytla očekávané methylované deriváty benzo[h]chinolinu, zatímco u jeho *N*-oxidu **10** byla za stejných podmínek pozorována nová reakce poskytující fenanthren **11**. Vznik methylovaného produktu benzo[h]chinolin *N*-oxidu **12** byl umožněn změnou báze na draselnou sůl terciárního butanolu a snížením teploty na 20 °C ukazující další možnou cestu k methylovaným polohovým izomerům obsahující benzo[h]chinolinový motiv (schéma 3.1.4).

Schéma 3.1.4 Methylační reakce benzo[*h*]chinolinu a jeho *N*-oxidu



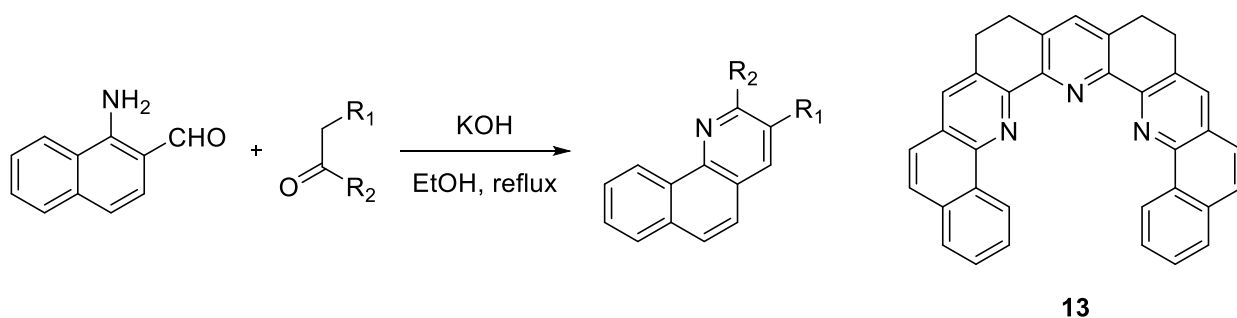
Výchozí benzo[*h*]chinolin **1** byl syntetizován modifikovanou reakcí dle Skraupa.² Jako výchozí látka byl použit 1-naftylamin, který v reakci s glycerolem, směsí olea s nitrobenzenem (Sulfo-mix)⁹, heptahydrátu síranu železitého a kyseliny borité poskytl kýžený produkt (schéma 3.1.5).

Schéma 3.1.5 Syntéza benzo[*h*]chinolinu **1** modifikovanou Skraupovou reakcí



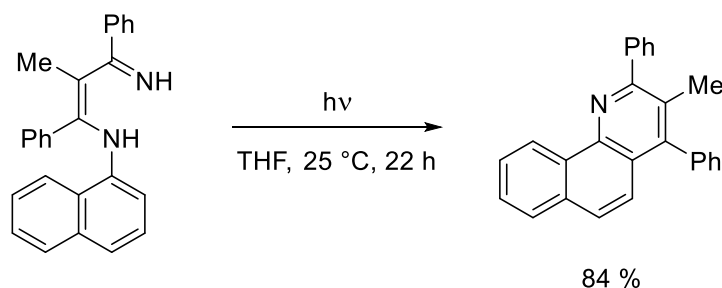
V roce 1996 publikoval Thummel a kolegové syntézu derivátů benzo[*h*]chinolinu využitím Friedländerovi kondenzace, která se používá k tvorbě pyridinových kruhů.¹⁰ Reakce byla uskutečněna mezi aromatickým *o*-aminoaldehydem a enolizovatelnými ketony. Při reakci se uzavírá pyridinový kruh a tento postup umožňuje derivatizaci benzo[*h*]chinolinu v pozici 2- a 3-. Toho bylo využito například při syntéze sloučeniny **13**, která vznikla reakcí 1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroakridin-2,8-dionu a 1-amino-2-naftalenkarbaldehydu (schéma 3.1.6).

Schéma 3.1.6 Syntéza derivátů benzo[*h*]chinolinu Friedländerovou kondenzací



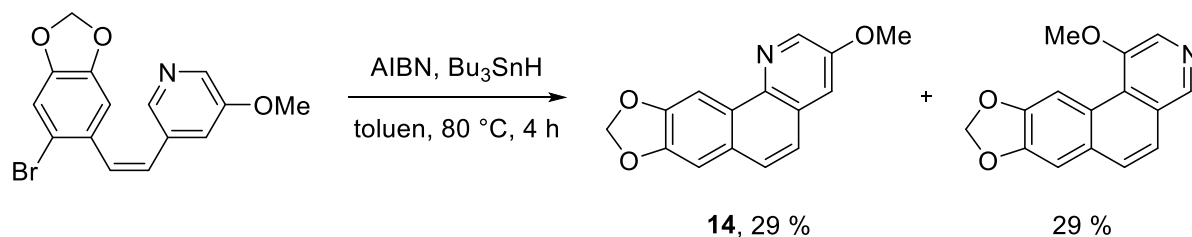
V roce 1998 Campos a kolegové publikovali přípravu substituovaných benzo[*h*]chinolinů iradiací ultrafialovým světlem výchozích 3-amino-2-alken iminů.¹¹ Při této reakci se uzavírá pyridinový kruh, substituenty na výsledném benzo[*h*]chinolinovém skeletu již jsou součástí výchozího substrátu, jako je tomu u zde uvedeného příkladu (schéma 3.1.7).

Schéma 3.1.7 Syntéza substituovaného benzo[*h*]chinolinu iradiací iminů



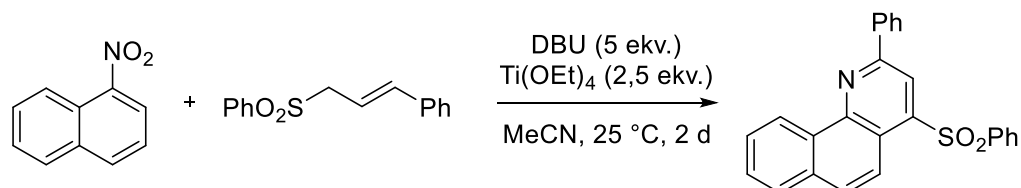
Harrowven a Nunn publikovali reakce vedoucí k přípravě molekul obsahujících benzo[*h*]chinolinový motiv reakcemi využívající radikálové cyklizace.¹² Jako příklad využití těchto reakcí byla představena syntéza přírodního alkaloidu toddachinolinu **14** v roce 1998. Při tomto postupu se autoři rozhodli k syntéze centrálního aromatického kruhu radikálovou cyklizací za standardních podmínek pomocí AIBN a tributylcín hydridu. Vedlejší produkt reakce s benzo(iso)chinolinovým skeletem vznikal společně s toddachinolinem **14** za těchto podmínek v poměru 1:1 (schéma 3.1.8).

Schéma 3.1.8 Syntéza toddachinolinu **14** radikálovou cyklizací



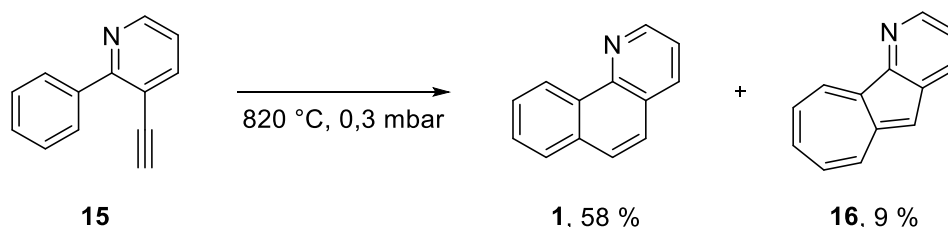
Alternativní syntézu benzo[*h*]chinolinového skeletu publikoval v roce 1998 Zbigniew Wróbel, když pro uzavření pyridinového kruhu použil přímou kondenzaci nitroarenů s cinnamylsulfonovými sloučeninami.¹³ Reakce byly prováděny v přítomnosti báze DBU a různých aditiv, především Lewisových kyselin nebo silylovaných sloučenin. Příklad takové reakce je zde uveden (schéma 3.1.9).

Schéma 3.1.9 Syntéza benzo[*h*]chinolinu přímou kondenzací nitrosloučenin

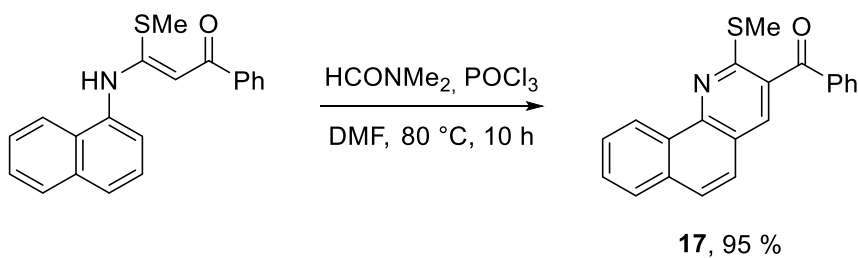


Jones a kolegové se v roce 2002 zabývali izomerizací substituovaných pyridinů za pyrolytických podmínek za vzniku různých molekul obsahující kondenzované aromatické kruhy.¹⁴ Jedním z nich byl i benzo[*h*]chinolin **1**, který vznikl uzavřením centrálního benzenového kruhu izomerizací 3-ethynyl-2-fenylpyridinu **15** při 820 °C. Jako vedlejší produkt zde vznikl další izomer benzo[*h*]chinolinu azuleno[1,2-*b*]pyridin **16** (schéma 3.1.10).

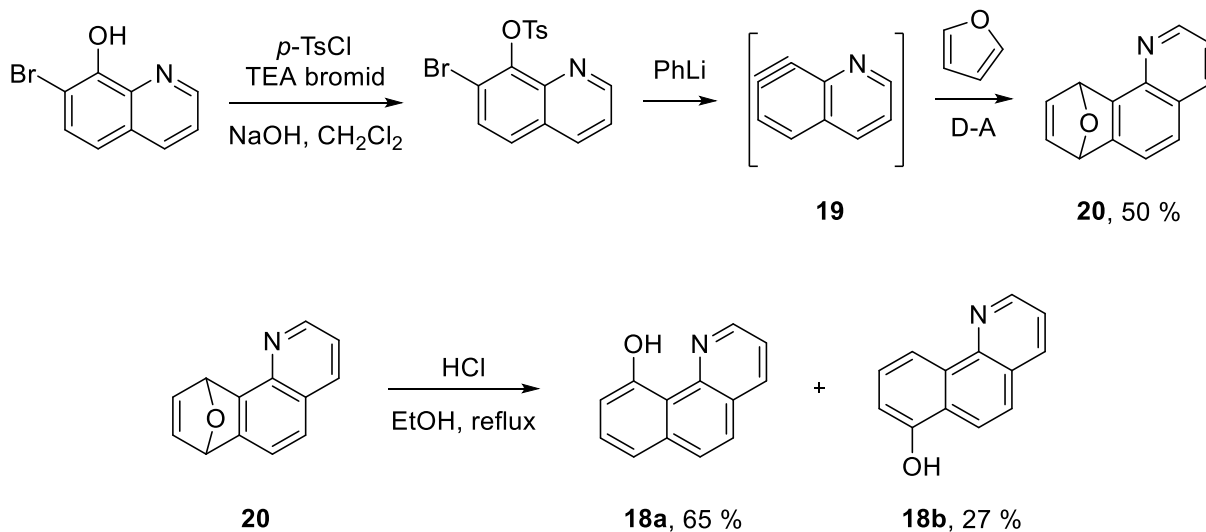
Schéma 3.1.10 Syntéza benzo[*h*]chinolinu **1** pyrolýzou 3-ethynyl-2-fenylpyridinu



V roce 2003 se Junjappa a kolegové zabývali přípravou chinolinových derivátů reakcemi α -oxoketen-*N,S*-anilinacetalů Vilsmeierovou cyklizací.¹⁵ Při tomto postupu se syntetizuje pyridinový kruh benzo[*h*]chinolinového skeletu a výsledkem jsou jeho deriváty v polohách 2-, 3-, 4-. Jako příklad je zde uvedena příprava sloučeniny **17** v izolovaném výtěžku 95 % (schéma 3.1.11).

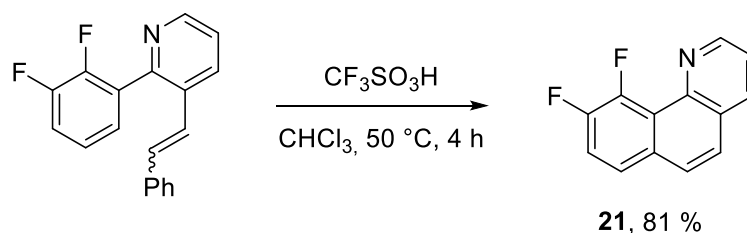
Schéma 3.1.11 Příprava benzo[*h*]chinolinu **17** Vilsmeierovou cyklizací

V roce 2005 se Gavin E. Collis a Anthony K. Burrell zabývali novými metodami k detekci či zachycení sloučenin beryllia za pomoci sloučenin obsahující benzo[*h*]chinolinový skelet.¹⁶ Autoři zde zároveň mimo jiné představili novou cestu k substituovaným benzo[*h*]chinolinům **18a** a **18b**, jejíž hlavním krokem je Diels-Alderova reakce arynu 7,8-didehydrochinolinu **19** připraveného *in situ* 1,2-eliminací za přítomnosti báze příslušného sulfonát esteru s furanem. Následný přesmyk endoxidového aduktu **20** s kyselinou chlorovodíkovou poskytl příslušné produkty (schéma 3.1.12).

Schéma 3.1.12 Syntéza benzo[*h*]chinolinů Diels-Alderovou reakcí

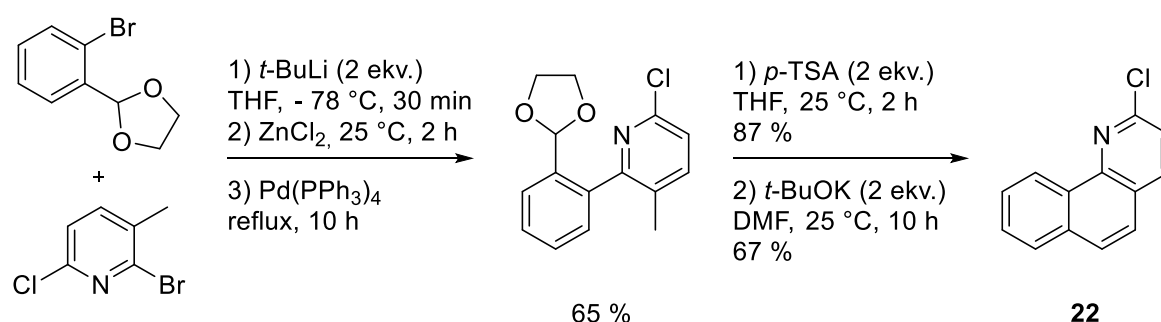
V letech 2006 a 2008 Klumpp a kolegové publikovali syntézu polyaromatických sloučenin, mezi nimiž byly i deriváty benzo[*h*]chinolinů.¹⁷ Reakce byly prováděny s alkenyl substituovanými nebo jinak funkcionalizovanými *N*-heterocykly v trifluormethansulfonové kyselině, kdy dochází k tvorbě dikationtových intermediátů, které podléhají cyklizaci za uzavření centrálního benzenového kruhu. Jako příklad je zde uvedena příprava fluorsubstituovaného benzo[*h*]chinolinu **21** (schéma 3.1.13).

Schéma 3.1.13 Příprava benzo[*h*]chinolinu **21** elektrofilní cyklizací



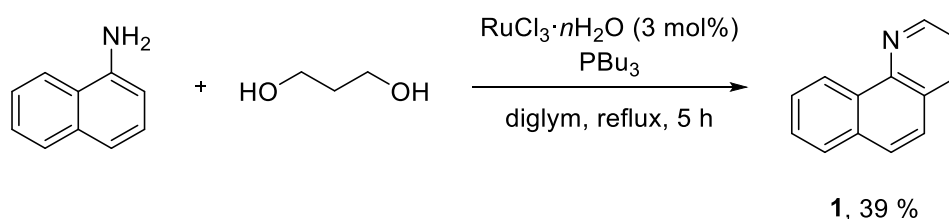
V roce 2008 se Mamane a kolegové zabývali syntézou benzo(iso)chinolinových izomerů a jejich možnou derivatizací.¹⁸ Autoři se rozhodli pro syntézu centrálního benzenového kruhu benzo(iso)chinolinových skeletů reakční sekvencí obsahující Negishiho případně Suzukiho kaplink následovaný cyklizací za bazických podmínek. Tento postup byl využit například k syntéze chlorderivátu benzo[*h*]chinolinu **22**, který mohl být dále použit k zavedení dalších substituentů na základní motiv (schéma 3.1.14).

Schéma 3.1.14 Syntéza 2-chlorbenzo[*h*]chinolinu **22**



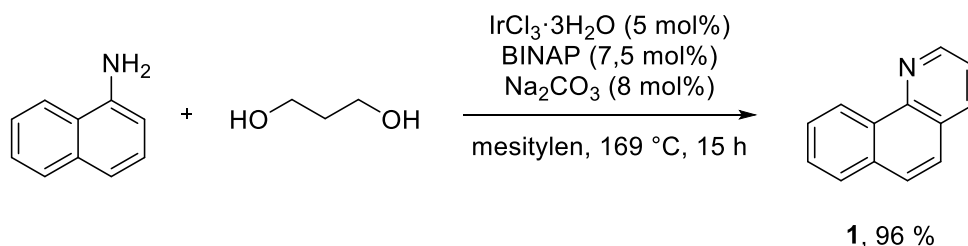
První syntézu benzo[*h*]chinolinu za katalýzy přechodnými kovy publikoval Watanabe a kolegové v roce 1987.¹⁹ Autoři se zabývali reakcemi různých aminoarenů s propan-1,3-diolem v přítomnosti katalytického množství rutheniového katalyzátoru a fosfinových ligandů za vzniku substituovaných chinolinů. Rozsah reakce byl prezentován při vzniku benzo[*h*]chinolinu **1** reakcí 1-naftylaminu s propan-1,3-diolem v přítomnosti hydrátu chloridu ruthenitého a tributylfosfinu v bis(2-methoxyethyl)etheru za refluxu po dobu 5 hodin (schéma 3.1.15).

Schéma 3.1.15 Syntéza benzo[*h*]chinolinu **1** v přítomnosti rutheniového komplexu



Další syntéza benzo[*h*]chinolinů za katalýzy komplexy přechodných kovů se objevila v literatuře v roce 2009, kdy Ishii a kolegové publikovali reakce 1-naftylaminu s dioly.²⁰ Optimalizace reakčních podmínek ukázala jako nejlepší katalytický systém složený z hydrátu chloridu iriditého, BINAPu a uhličitanu sodného. Reakce byla uskutečněna v mesitylenu za refluxu a rozsah reakce byl demonstrován při použití různých substituentů na výchozím 1-naftylaminu za vysoké výtěžnosti. Například, reakce 1-naftylaminu s propan-1,3-diolem poskytla výsledný benzo[*h*]chinolin **1** v izolovaném výtěžku 96 % (schéma 3.1.16).

Schéma 3.1.16 Syntéza benzo[*h*]chinolinu **1** za katalýzy iridiem



Autoři v publikaci také představili dva možné reakční mechanismy přeměny 1-naftylaminu na benzo[*h*]chinolin **1**. V prvním případě se jednalo o přeměnu diaminového intermediátu **23** (schéma 3.1.17) a v druhém případě se jednalo o přeměnu aminoalkoholu **24** (schéma 3.1.18).

Schéma 3.1.17 Navržený reakční mechanismus vzniku benzo[*h*]chinolinu **1** přeměnou diaminového intermediátu **23**

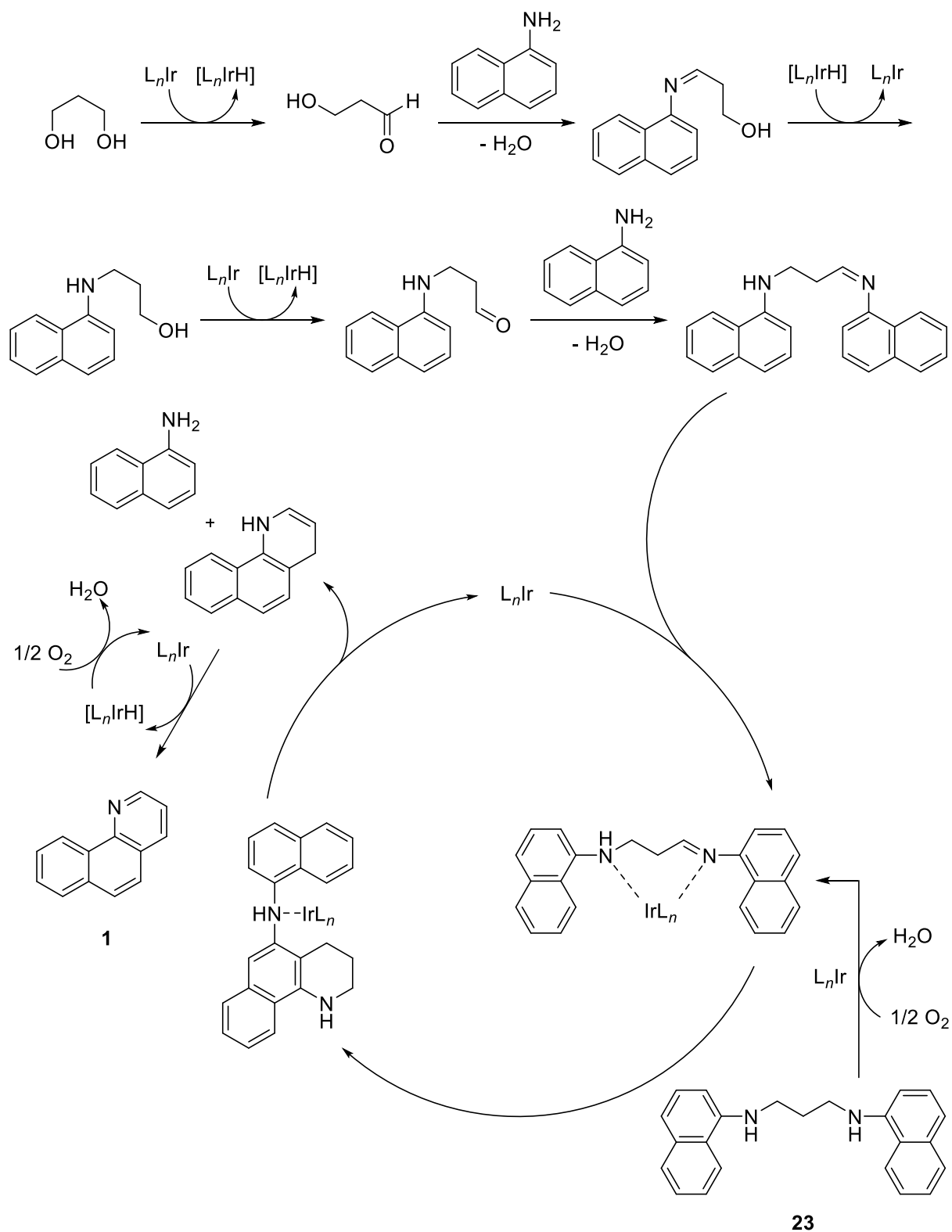
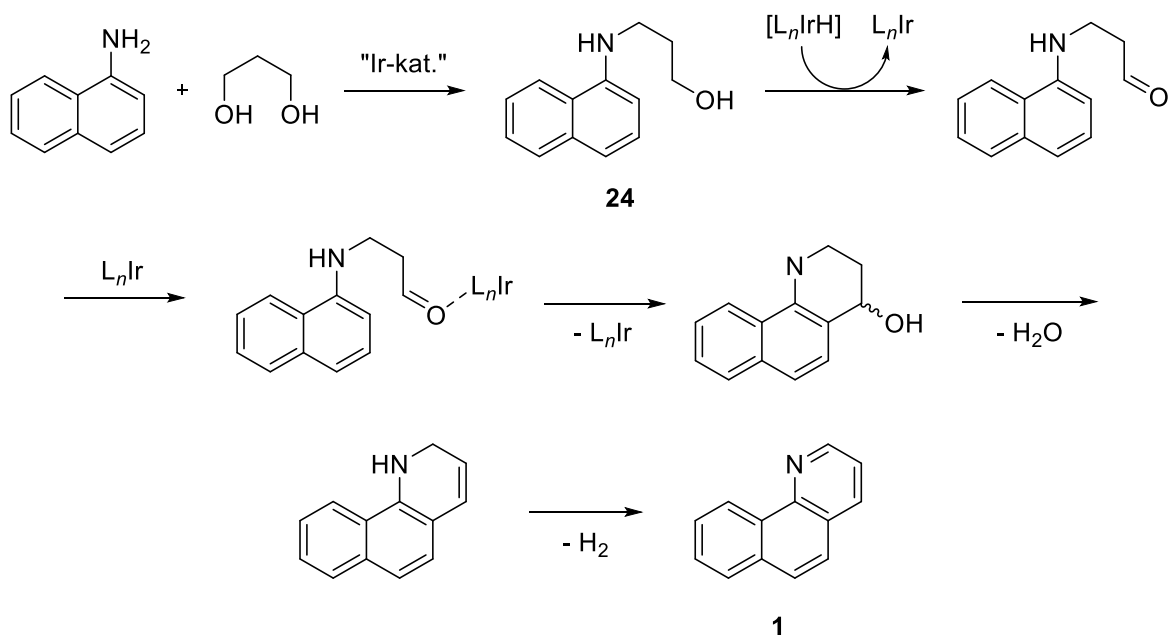


Schéma 3.1.18 Navržený reakční mechanismus vzniku benzo[*h*]chinolinu **1** přeměnou aminoalkoholu **24**



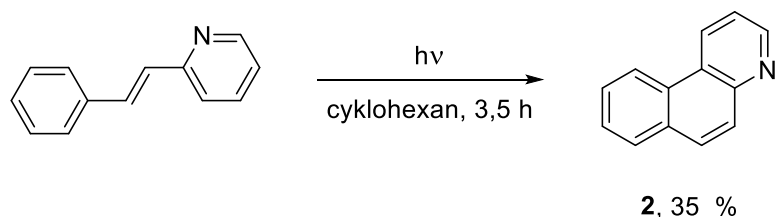
3.2 Příprava a využití benzo[*f*]chinolinů a jejich derivátů

Syntéza benzo[*f*]chinolinů a benzo[*h*]chinolinů je často v postupech publikovaných v literatuře prezentována dohromady. Jedná se o postupy využívající podobné, ne-li stejné reakční sekvence, s různými výchozími látkami. Některé postupy pro přípravu benzo[*f*]chinolinů ale vyžadují zcela nové přístupy a metodologie. V této kapitole je přehled některých takových reakcí.

V roce 1940 Clem a Hamilton publikovali syntézu benzo[*f*]chinolinu **2** modifikovanou Skraupovou reakcí.²¹ Oproti reakcím vedoucím k benzo[*h*]chinolinům, zde byla jako výchozí látka použit 2-naftylamin, který v reakci s glycerolem v přítomnosti kyseliny trihydrogenarseničné a kyseliny sírové za refluxu poskytl příslušný benzo[*f*]chinolin v 81% výtěžku. Obdobnou reakci Hamilton použil i pro reakce vedoucí k aminoderivátům benzo[*f*]chinolinů o dva roky později.²²

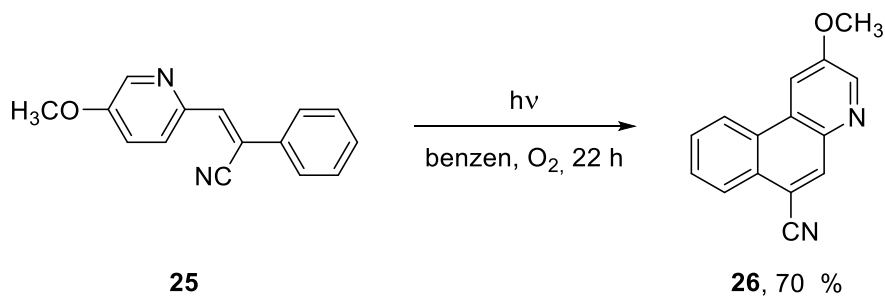
V roce 1966 publikovali Loader a Timmons přípravu benzo[*f*]chinolinu **2** a jeho derivátů fotocyklizací 2-stilbazolů.²³ Při tomto postupu se syntetizuje centrální benzenový kruh, jako je tomu u zde uvedeného příkladu (schéma 3.2.1). Zajímavostí tohoto postupu je, že obdobná reakce vycházející z 3-stilbazolu nevedla k formaci benzo[*h*]chinolinu.

Schéma 3.2.1 Syntéza benzo[f]chinolinu **2** fotocyklizací 2-stilbazolu



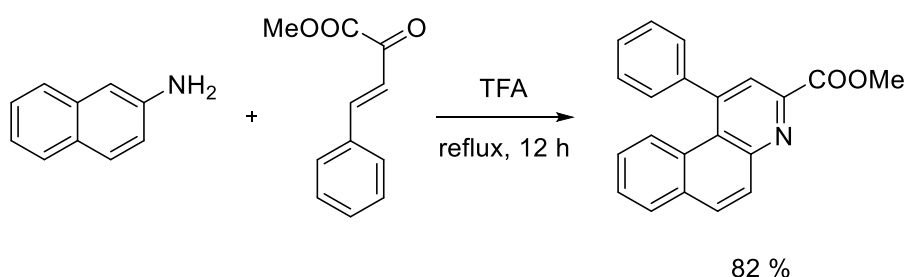
Fotocyklizací derivátů 2-stilbazolu se v publikaci z roku 1970 zabývali také Dybas a Kumler, když se snažili představit jednoduchou přípravu určitých přírodních alkaloidů na bázi derivátů benzo[f]chinolinů.²⁴ Jako příklad je zde uvedena oxidativní cyklizace stilbazolu **25** v benzenu na derivát benzo[f]chinolinu **26** (schéma 3.2.2). Rozdíly mezi anaerobní a aerobní fotocyklizací stilbazolů substituovaných aminovou skupinou se zabýval i Lewis a kolegové v roce 2001.²⁵

Schéma 3.2.2 Syntéza derivátu benzo[f]chinolinu **26** oxidativní fotocyklizací



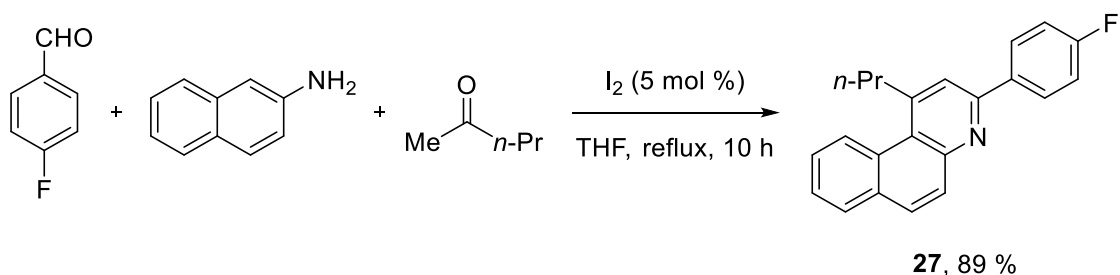
V roce 2006 Chen a kolegové studovali regioselektivitu Skraup-Doebner-von Millerovy reakce za vzniku substituovaných chinolinů.²⁶ Oproti standardní Skraup-Doebner-von Millerově syntéze autoři pozorovali obrácenou regioselektivitu při použití γ -aryl- β,γ -nenasycených α -ketoesterů v kondenzační reakci s deriváty anilinu, která vedla k 2-karboxylát-4-chinolinům. Nejlepších výtěžků reakce bylo dosaženo v přítomnosti trifluoroctové kyseliny za refluxu po dobu 8-18 hodin. Jako příklad je zde uvedena reakce 2-naftylaminu s (3*E*)-2-oxo-4-fenylbut-3-enoát methyl esterem poskytující 2,4-disubstituovaný benzo[f]chinolin ve výtěžku 82 % (schéma 3.2.3).

Schéma 3.2.3 Syntéza derivátu benzo[f]chinolinu regioselektivní reakcí



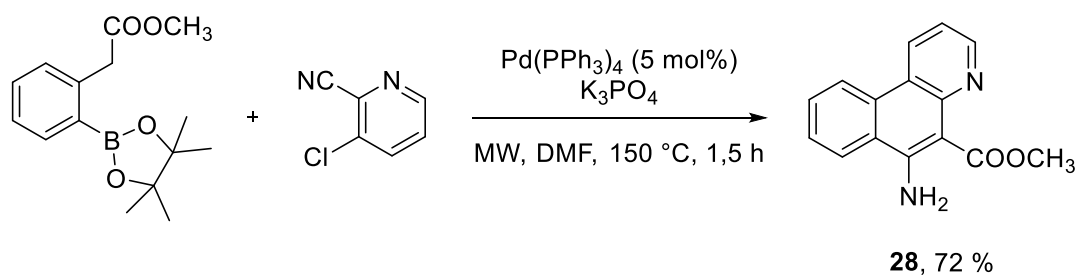
Zajímavou trojkomponentní reakci publikovali v roce 2008 Wang a kolegové.²⁷ Při tomto postupu se syntetizuje pyridinový kruh benzo[f]chinolinu reakcí 2-naftylchinolinu, aromatického aldehydu a substituovaného ketonu za katalýzy jódem v tetrahydrofuranu za refluxu. Tato reakce umožňuje syntézu 1,3-disubstituovaných benzo[f]chinolinů v izolovaném výtěžku až 90 %, například sloučeniny **27** (schéma 3.2.4). Stejnou reakci Wang publikoval i pro reakce s cyklickými ketony, která umožňuje zavedení dalšího kruhu na benzo[f]chinolinový motiv.²⁸

Schéma 3.2.4 Syntéza substituovaného benzo[f]chinolinu **27** za katalýzy jódem



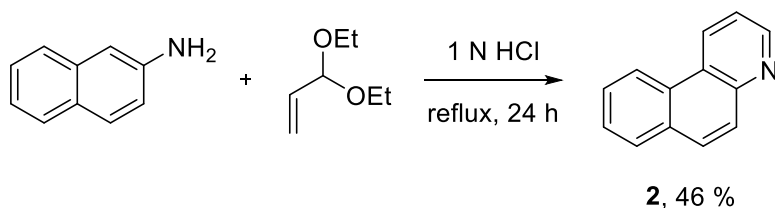
V roce 2011 se Rochais a kolegové zabývali reakcemi vedoucím k derivátům benzo[f]chinolinu uzavřením centrálního benzenového kruhu sekvencí Suzuki-Miyaura kaplinku a Dieckmann-Thorpého cyklizace.²⁹ Tato reakce našla využití při syntéze některých nových derivátů benzochinolinů. Pro reakci potřebné boronové estery mohou být syntetizovány buď na pyridinovém jádře, nebo naopak benzenovém jádře výchozích látek. Oba způsoby přípravy esterů následují reakcemi s příslušnými aromatickými halogenderiváty, které poskytnou výsledné benzo[f]chinoliny. Jako příklad je zde uvedena reakce 3-chlorpyridin-2-karbonitrilu s boronovým esterem vedoucí k substituovanému benzo[f]chinolinu **28** (schéma 3.2.5).

Schéma 3.2.5 Syntéza benzo[*f*]chinolinového derivátu **28**



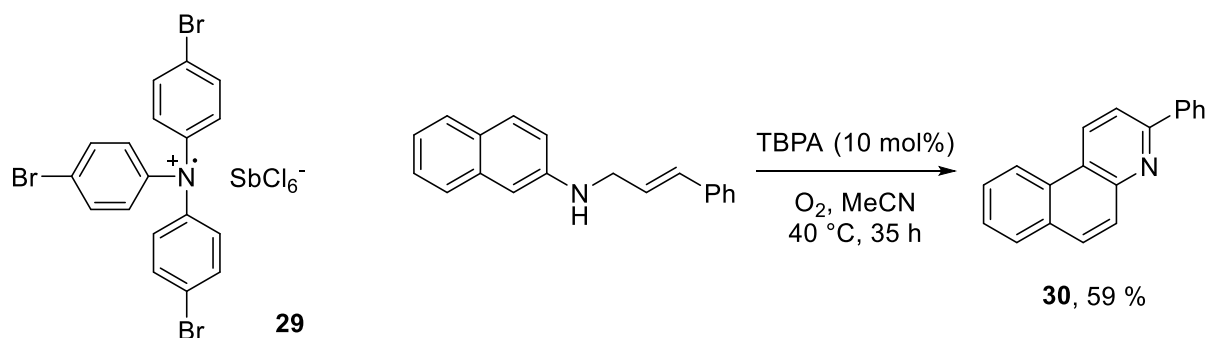
V roce 2015 Ramann a Cowen publikovali syntézu chinolinů vylepšenou Skraup-Döbner-von Millerovou reakcí.³⁰ Autoři dosáhli vyššího výtěžku reakce použitím 3,3-diethoxyprop-1-enu namísto akroleinu v původní Döbner-von Millerově reakci. Rozsah anulační reakce byl úspěšně demonstrován na mnoha substrátech v izolovaných výtěžcích až 83 %, včetně reakce 2-naftylaminu s 3,3-diethoxyprop-1-enem v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové vedoucí k benzo[*f*]chinolinu **2** (schéma 3.2.6).

Schéma 3.2.6 Syntéza benzo[*f*]chinolinu **2** upravenou Skraup–Döbner–Von Miller reakcí



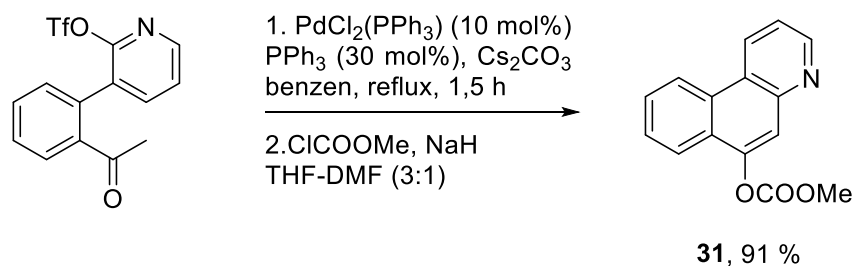
V roce 2016 Jia a kolegové publikovali syntézu 2-arylchinolinů z *N*-cinnamylanilinů oxidací sp^3 C-H vazby a následnou intramolekulární cyklizací.³¹ Reakce je prováděna v přítomnosti katalytického množství radikál kationtové soli tris(4-bromfenyl)aminium hexachlorantimonátu (TBPA) **29**, která iniciuje oxidaci sp^3 C-H vazby vedle dusíkového atomu. Optimalizace reakčních podmínek ukázala jako nejlepší systém obsahující 10 mol% TBPA v kyslíkové atmosféře při 40 °C, jako tomu je u zde uvedené reakce vedoucí k 2-fenylbenzo[*f*]chinolinu **30** (schéma 3.2.7).

Schéma 3.2.7 Syntéza 2-fenylbenzo[f]chinolinu **30**



V roce 1997 Muratake, Hayakawa a Natsume publikovali přípravu polycyklických sloučenin obsahující benzenové, furanové a thiofenové kruhy.³² Reakce byly prováděny za přítomnosti katalytického množství palladiového katalyzátoru v přítomnosti báze a ligandu trifenyfosfinu. Takto byl vyvinut nový katalytický syntetický postup k přípravě derivátu benzo[f]chinolinu **31** (schéma 3.2.8).

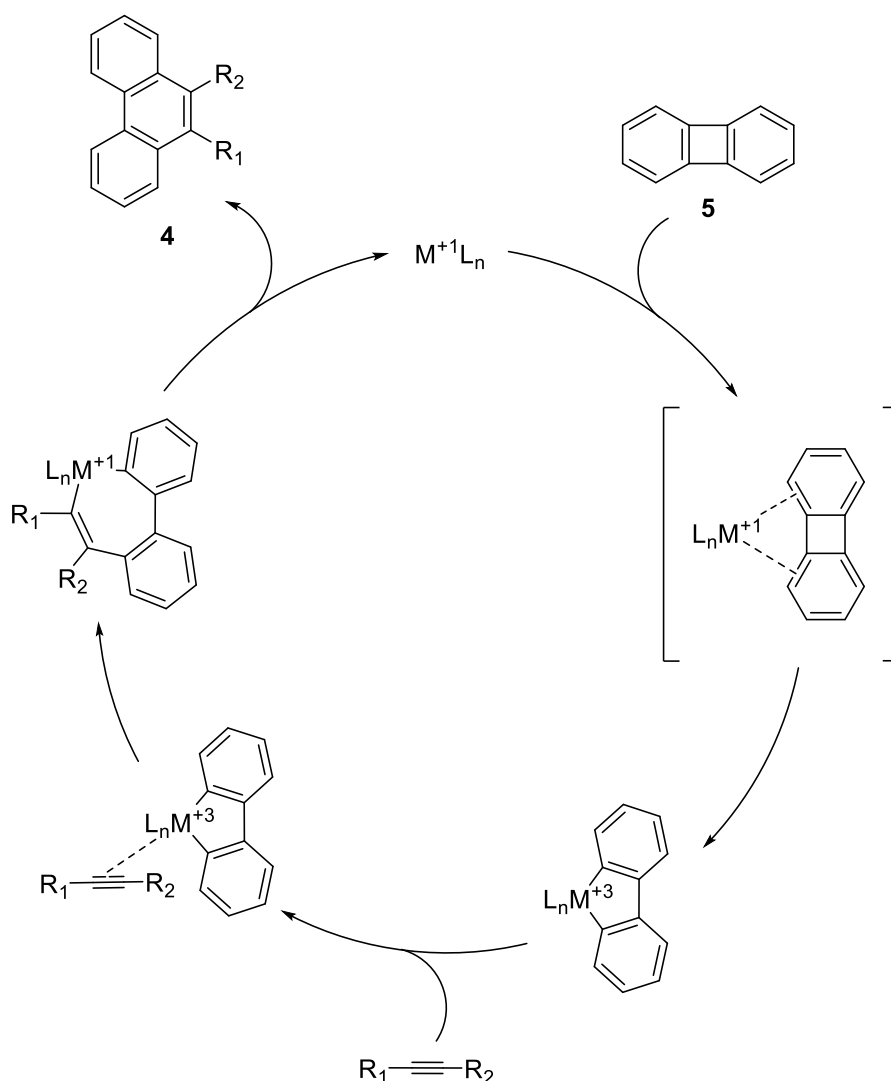
Schéma 3.2.8 Syntéza derivátu benzo[f]chinolinu **31** za katalýzy palladiem



3.3 Reakce bifenylenů s alkyny

Reakce mezi bifenylenem **5** a alkyny vedou k substituovaným fenanthrenům syntézou jejich prostředního benzenového kruhu umožňující snadnou derivatizaci v polohách 9- a 10-. Tyto reakce probíhají za štěpení C-C vazby bifenylenů **5** komplexy přechodných kovů a následné inserce alkynu. Předpokládaný reakční mechanismus těchto reakcí probíhá na základě cyklotrimerizace a jeho předpokládané kroky jsou zde uvedeny (schéma 3.3.1).

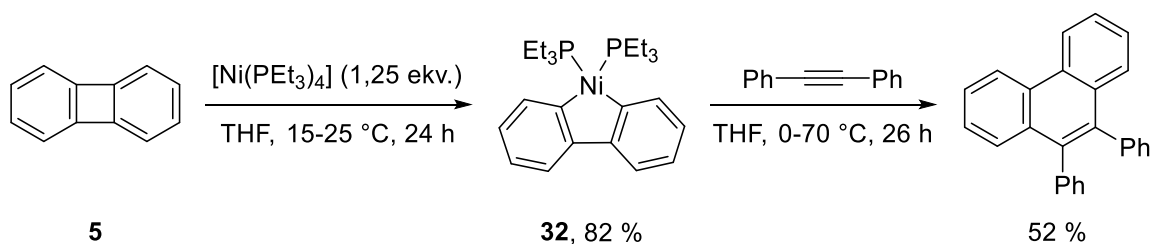
Schéma 3.3.1 Předpokládaný reakční mechanismus reakce bifenylenů **5** s alkyny



Reakcemi bifenylenů s alkyny se v minulosti zabývalo hned několik výzkumných skupin využívající různé komplexy přechodných kovů.

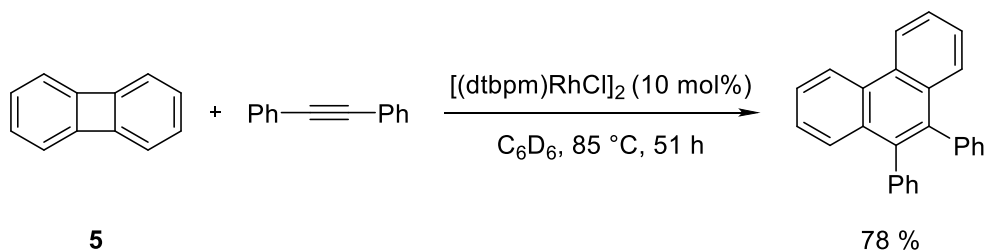
První zmínka o těchto reakcích se v literatuře objevila v roce 1985, kdy Eisch a kolegové publikovali syntézu 9,10-difenylylfenanthrenu z bifenylenů **5** pomocí neutrálního komplexu niklu.³³ V reakci bylo použito nadbytku niklového komplexu k vytvoření dibenzonikelacyklopentadienu **32** a následně až k reakci s difenylacetylenem (schéma 3.3.2). Reakce využívající katalytické množství niklových komplexů v přítomnosti kyslíku poté publikovali Jones a kolegové v roce 1999.³⁴ Využití niklových komplexů pro aktivace C-C vazeb v bifenylenů a následných reakcí s alkyny byly v zájmu i dalších vědeckých skupin během následujících let.³⁵

Schéma 3.3.2 Syntéza 9,10-difenylfenanthrenu za přítomnosti niklového komplexu



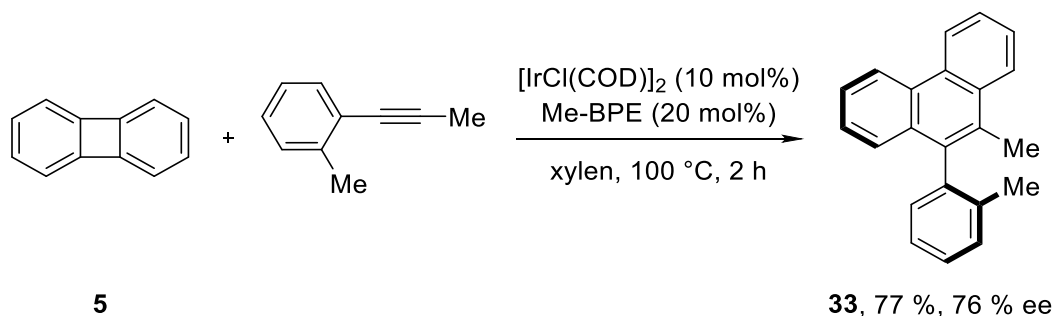
Zavedení komplexu rhodia při syntéze substituovaných fenanthrenů představili v roce 2001 Jones a Iverson.³⁶ Tento postup využívá katalytického množství neutrálního rhodiového katalyzátoru a umožnil syntézu nových symetricky i nesymetricky substituovaných fenanthrenů, například zde uvedeného 9,10-difenylfenanthrenu ve výtěžku 78 % (schéma 3.3.3).

Schéma 3.3.3 Syntéza 9,10-difenylfenanthrenu



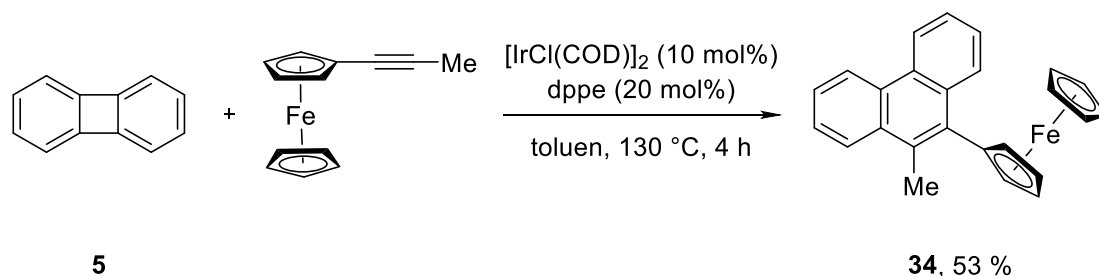
Chirální variantu reakce bifenylenů se substituovanými alkynty publikovali v roce 2008 Shibata a kolegové.³⁷ Reakce byly prováděny v přítomnosti komplexů iridia a rhodia, které jsou připraveny *in situ* z neutrálních komplexů příslušných kovů a fosfinových ligandů v xylenu při 100 °C. Jako příklad je zde uvedena reakce bifenylenů **5** s 2-tolyl-methylacetylenem za vzniku substituovaného fenanthrenu **33** (schéma 3.3.4).

Schéma 3.3.4 Chirální syntéza substituovaného fenanthrenu **33**



Využití iridiových komplexů pro inserce alkynů do molekuly bifenylenů **5** pak dále publikoval i Kotora a kolegové v roce 2012.³⁸ Oproti předešlému postupu zde byl použit fosfinový ligand dppe v toluenu při 130 °C. Autoři zde mimo jiné prezentovali inserci alkynů nesoucí objemné ferrocenylové substituenty, to bylo prezentováno například na reakci vedoucí k 9-ferrocenyl-10-methylfenanthrenu **34** (schéma 3.3.5).

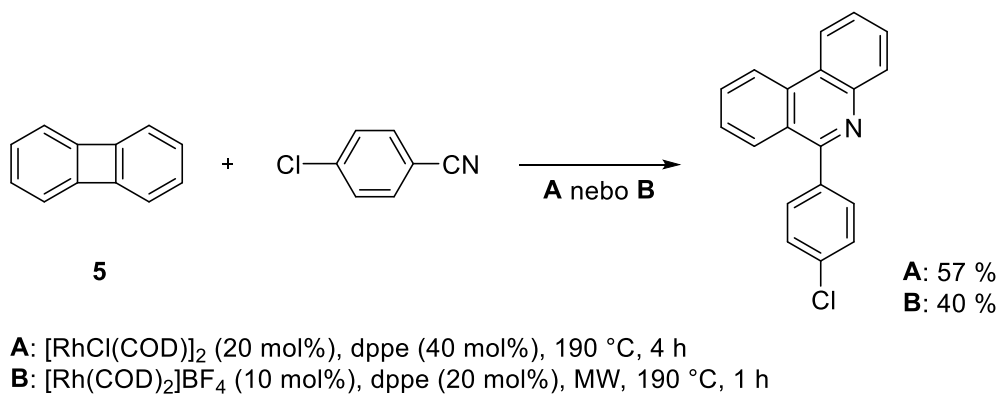
Schéma 3.3.5 Syntéza 9-ferrocenyl-10-methylfenanthrenu **34**



3.4 Reakce bifenylenů s nitrily

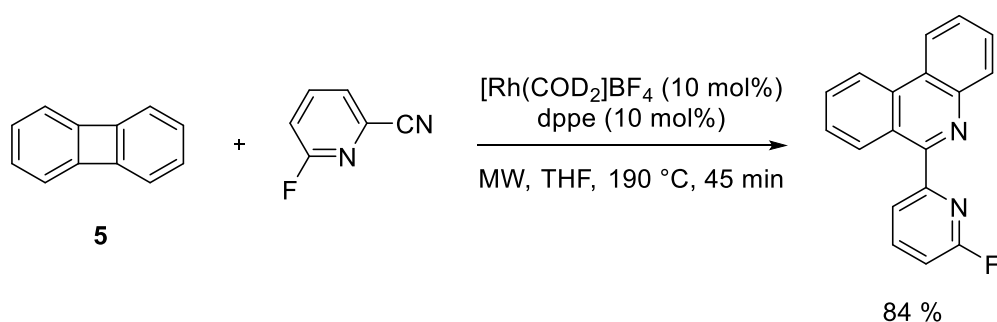
Inserce nitrilů do C-C vazby bifenylenů **5** za přítomnosti katalyzátorů na bázi přechodných kovů poskytují příslušné polyaromatické sloučeniny obsahující pyridinový kruh - substituované fenanthridiny. Těmto reakcím se ale věnovalo značně málo pozornosti, když až v roce 2012 Kotora a kolegové publikovali prvních 5 reakcí bifenylenů **5** s různě substituovanými nitrily za katalýzy neutrálními či kationtovými rhodiovými katalyzátory v přítomnosti fosfinového ligandu dppe.³⁸ Jako příklad je zde uvedena reakce bifenylenů **5** s 4-chlorbenzonitrilem (schéma 3.4.1).

Schéma 3.4.1 Reakce bifenylenů s 4-chlorbenzonitrilem



Další a zatím poslední reakce bifenylenů s nitrily byly publikovány opět Kotorou v roce 2016.³⁹ Zde byly prezentovány nové reakce bifenylenů s alkyl, aryl a heteroaryl nitrily za využití kationtového rhodiového komplexu v přítomnosti nižšího množství ligandu dppe v mikrovlnném reaktoru. Využití reakce bylo demonstrováno při reakci s pyridinkarbonitrily vedoucí k rychlé a přímočaré tvorbě potenciálních bidentátních ligandů pyridinylfenanthridinů. Jako příklad je zde uvedena reakce bifenylenů **5** s 6-fluorpyridin-2-karbonitrilem (schéma 3.4.2).

Schéma 3.4.2 Reakce bifenylenů s 6-fluorpyridin-2-karbonitrilem

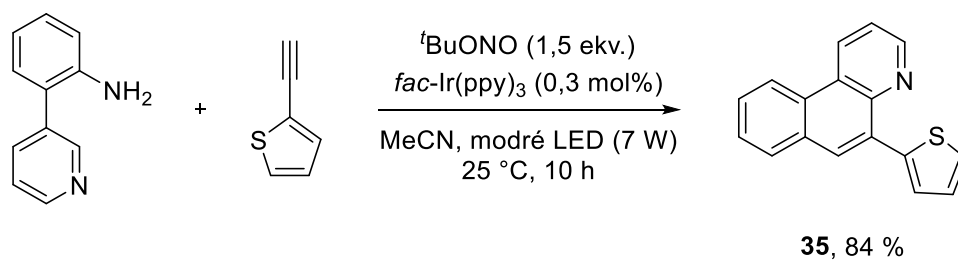


3.5 Benzochinoliny v elektrooptice

Polyaromatické sloučeniny obsahující dusíkové a sírové heteroatomy jsou s oblibou hojně využívány díky jejich kontrolovatelným optoelektronickým vlastnostem.⁴⁰ Toho se využívá například v optických zařízeních OLED.⁵ Chemie a využití benzochinolinových sloučenin v této oblasti je díky fluorescenčním vlastnostem některých derivátů velmi rozsáhlá, zde je uveden jeden z příkladů.

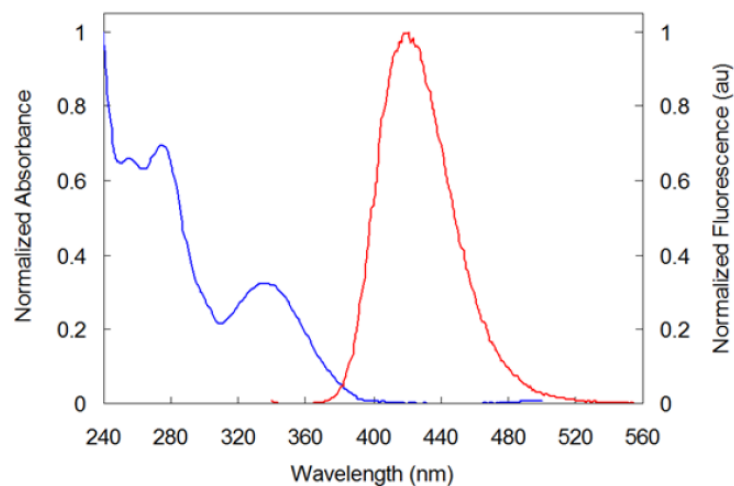
V roce 2016 se Cho a kolegové zabývali syntézou polyaromatických sloučenin obsahující dusíkové, sírové a kyslíkové atomy a jejich optofyzikálními vlastnostmi.⁴¹ Reakce vycházely z heteroarylanilinů připravené Suzukiho kaplinkem s heteroarylalkyny za katalýzy viditelným světlem. Touto metodou autoři byli schopni připravit například 5-(thiofen-2-yl)benzo[f]chinolin **35** (schéma 3.5.1).

Schéma 3.5.1 Syntéza 5-(thiofen-2-yl)benzo[f]chinolinu **35**



Sloučeninu **35** i jiné obdobně připravené polyheteroaromatické sloučeniny autoři podrobili měření UV-vis a fluorescenčních spekter. Všechny tyto sloučeniny měly centra absorpčních pásů v rozmezí 244-289 nm, značně se ale lišily svými fluorescenčními schopnostmi. Sloučenina **35** vykazovala silnou emisi v oblasti blízké modrému viditelnému světlu při 421 nm (schéma 3.5.2).

Schéma 3.5.2 UV-vis a fluorescenční spektra sloučeniny **35** (ref. 41)

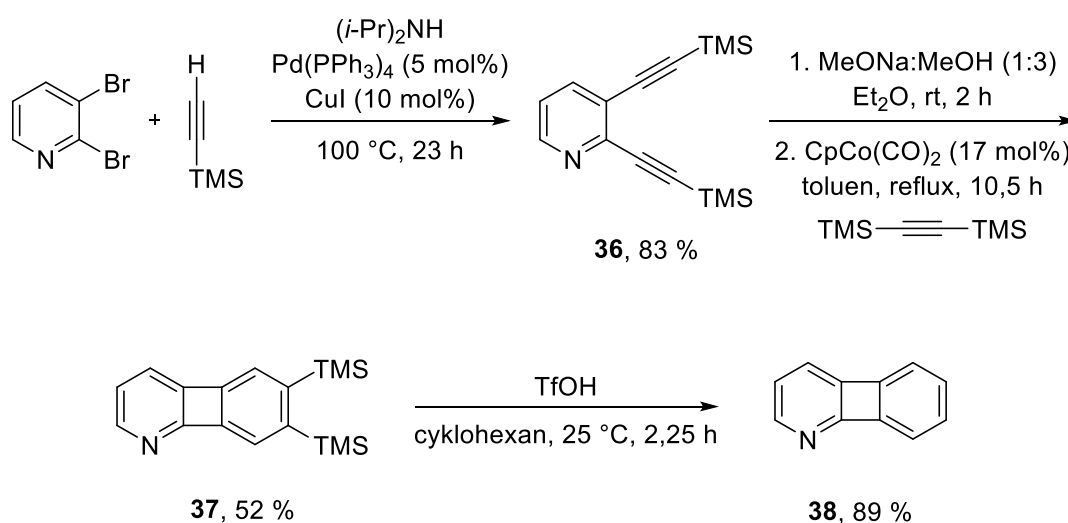


4. Výsledky a diskuse

4.1 Příprava výchozích látek

Jako první byly syntetizovány výchozí substráty pro následné aktivace C-C vazeb - 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylen **37** a 1-azabifylen **38**. Syntéza byla provedena dle postupu publikovaného Vollhardtem.⁴² Reakční sekvence vycházela z 2,3-dibrompyridinu, který reagoval s trimethylsilylacetylenem za podmínek Sonogashirova kaplinku v přítomnosti katalytického množství tetrakis(trifenylfosfin)palladia, jodidu měďného a bázi diisopropylaminu, která sloužila také jako rozpouštědlo. Reakce probíhala pod argonem v tlakové baňce (Ace pressureTM) při 100 °C po dobu 23 h a příslušný produkt 2,3-bis[2-(trimethylsilyl)ethynyl]pyridin **36** byl izolován ve výtěžku 83 %. Trimethylsilylové skupiny pyridinu **36** byly odstraněny 10% roztokem methoxidu sodného v methanolu při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin. Roztok methoxidu sodného byl připraven rozpuštěním hydroxidu sodného v methanolu za míchání při 25 °C. Poté byl hrubý produkt bez dalšího přečišťování použit v cyklizační reakci s bis(trimethylsilyl)acetylenem v přítomnosti katalytického množství kobaltového katalyzátoru v toluenu za refluxu po dobu 10,5 hodin. Výsledný produkt 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylen **37** byl po dvou krocích izolován ve výtěžku 52 %. 1-Azabifylen **38** byl připraven odstraněním trimethylsilylových skupin 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** v cyklohexanu za přítomnosti trifluormethansulfonové kyseliny při 25 °C po dobu 2,25 hodin v izolovaném výtěžku 89 % (schéma 4.1.1).

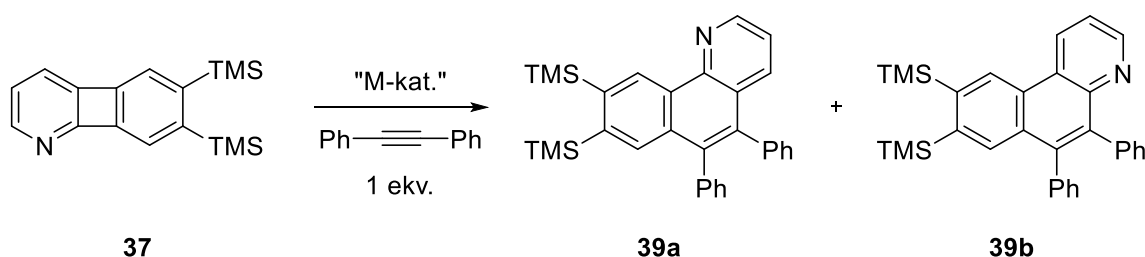
Schéma 4.1.1 Syntéza 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** a 1-azabifylenu **38**



4.2 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů s difenylacetylenem a 4-oktynem

Vycházejíc z předešlých výzkumů prováděných v naší skupině v minulých letech v oblasti C-C aktivací bifenylenů a jeho reakcí s alkyny či nitrily, jsme se i pro C-C aktivace v 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37** nejdříve rozhodli použít stejné katalytické systémy založené na rhodiových a iridiových komplexech.^{38,39} Prve jsme se zaměřili na reakce symetricky substituovaných alkynů. V tomto směru byla nejdříve studována reakce mezi 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenem **37** a komerčně dostupným difenylacetylenem, u níž byly očekávány dva možné produkty - 5,6-difenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*h*]chinolin **39a** a 5,6-difenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*f*]chinolin **39b** (schéma 4.2.1).

Schéma 4.2.1 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37** s difenylacetylenem



U všech reakcí jsme se zaměřili na provedení reakce v mikrovlnném reaktoru, který byl úspěšně využit i při C-C aktivacích bifenylenů. Pro srovnání byla nejdříve vyzkoušena reakce bez přítomnosti katalyzátoru v toluenu po dobu 1 hodiny při 130 °C a 170 °C (reakce 1, 2; tabulka 4.2.2). Tento postup dle očekávání ani při jedné z teplot neposkytl žádný produkt inserce difenylacetylenů. Dále jsme se tedy zaměřili na provedení reakce za přítomnosti katalytického množství neutrálního dimerního komplexu iridia (10 mol%) v přítomnosti fosfinu dppe (20 mol%) v toluenu při různých teplotách. Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37** s difenylacetylenem při 130 °C poskytla konverzi 33 % (izolovaný výtěžek 24 %) na pouze jediný produkt 5,6-difenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*h*]chinolin **39a**, vznik druhého možného regioisomeru **39b** nebyl pozorován (reakce 3; tabulka 4.2.2). Zvýšení reakční teploty na 170 °C vedlo ke zvýšení konverze reakce na 82 % (izolovaný výtěžek 70 %) a ani v tomto případě nebyl pozorován vznik druhého regioisomeru **39b** (reakce 4; tabulka 4.2.2). Po úspěšném využití iridiového komplexu, byl zájem zaměřen na provedení reakce za přítomnosti katalytického množství kationtového komplexu rhodia (10 mol%) v přítomnosti fosfinu dppe (10 mol%) v THF při stejných teplotách. Při provedení reakce při 130 °C byl

pozorován vznik opačného regioisomeru než v předešlém případě pro neutrální iridiový katalyzátor - 5,6-difenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*f*]chinolinu **39b** v konverzi 7 % (izolovaný výtěžek 4 %; reakce 6; tabulka 4.2.2). Reakce při 170 °C proběhla v konverzi 43 % (izolovaný výtěžek 39 %) regioisomeru **39b**, zároveň zde byl pozorován vznik regioisomeru **39a** v konverzi 7 % (izolovaný výtěžek 37 %; reakce 7; tabulka 4.2.2).

Tabulka 4.2.2 Výsledky reakcí 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenu **37** s difenylacetylenem

Reakce	Katalytický systém	Teplota (°C)	Výtěžek 39a (%) ^a	Výtěžek 39b (%) ^a
1	bez katalyzátoru	130	0 (-)	0 (-)
2	toluen, 1 h, MW	170	0 (-)	0 (-)
3	[IrCl(COD)] ₂ (10 mol%)	130	33 (24)	0 (-)
4	dppe (20 mol%), toluen, 1 h, MW	170	82 (70)	0 (-)
5	[RhCl(COD)] ₂ (10 mol%) dppe (20 mol%), THF, 1 h, MW	170	84 (70)	0 (-)
6	[Rh(COD) ₂]BF ₄ (10 mol%)	130	0 (-)	7 (4)
7	dppe (10 mol%), THF, 1 h, MW	170	7 (3)	43 (39)
8	[Ir(COD) ₂]BF ₄ (10 mol%) dppe (10 mol%), rozpouštědlo ^b , 1 h, MW	170	0 (-)	0 (-)

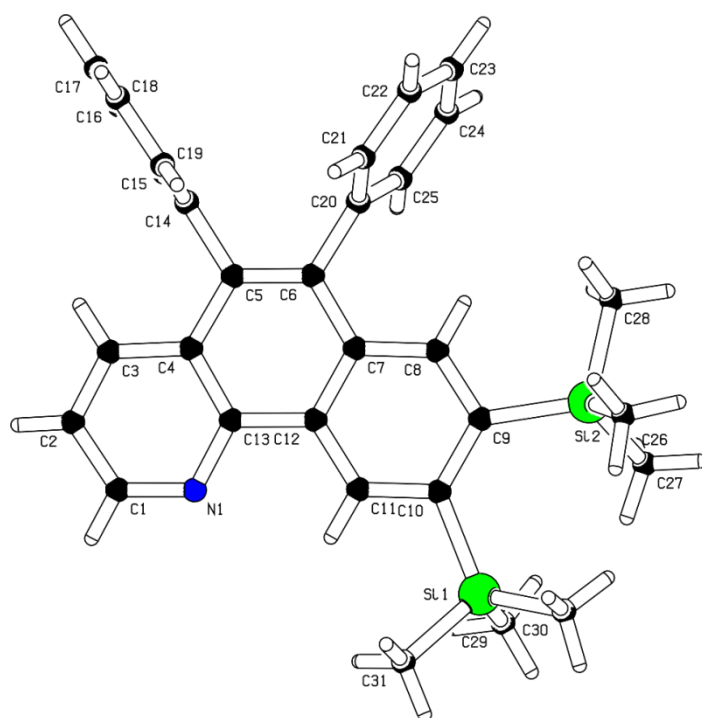
^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolované výtěžky jsou v závorce

^b CH₂Cl₂, CHCl₃

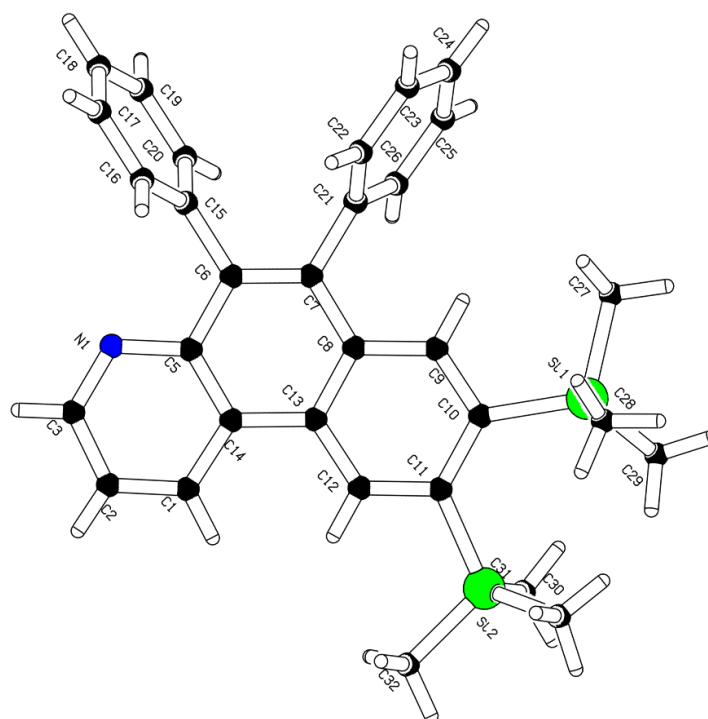
Pro porovnání byly následně reakce provedeny za použití rozdílných neutrálních a kationtových komplexů. V prvním případě se jednalo o reakci v přítomnosti katalytického množství neutrálního rhodiového katalyzátoru (10 mol%) a fosfinu dppe (20 mol%) v THF při 170 °C. Reakce, podobně jako tomu bylo pro neutrální iridiový katalyzátor, poskytla pouze jeden regioisomer **39a** v konverzi 84 % (izolovaný výtěžek 70 %; reakce 5; tabulka 4.2.2). Reakce s kationtovým iridiovým katalyzátorem byla kvůli rozpustnosti komplexu provedena v chlorovaných rozpouštědlech při 170 °C. Bohužel, tyto reakce nevedly ke vzniku žádného z produktů (reakce 8; tabulka 4.2.2).

Oba vzniklé regioisomery **39a** a **39b** byly překrystalizovány z methanolu a jejich struktura byla jednoznačně potvrzena na základě určení krystalové struktury (obrázek 4.2.3 a 4.2.4).

Obrázek 4.2.3 Krystalografická struktura regioisomeru **39a**



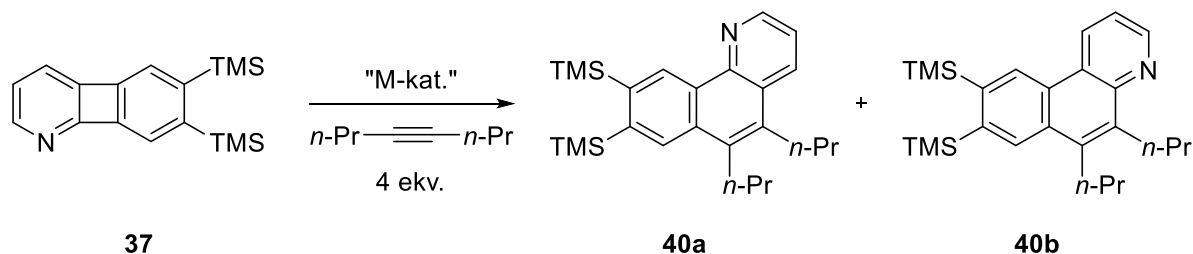
Obrázek 4.2.4 Krystalografická struktura regioisomeru **39b**



Dále jsme se zaměřili na inserce substrátu nesoucí alifatické skupiny na trojné vazbě. Jako substrát byl vybrán komerčně dostupný 4-oktyn, u něhož byl v reakci s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylem **37** předpokládán vznik dvou

regioisomerů -5,6-dipropyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*h*]chinolin **40a** a 5,6-dipropyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*f*]chinolin **40b** (schéma 4.2.5).

Schéma 4.2.5 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37** s 4-oktynem



Reakce byly stejně jako v minulém případě provedeny za přítomnosti původních iridiových a rhodiových katalytických systémů při stejných teplotách. Reakce v přítomnosti katalytického množství neutrálního iridiového komplexu (10 mol%) a fosfinu dppe (20 mol%) v toluenu po dobu 1 hodiny při 130 °C poskytly pouze jediný regioisomer s benzo[*h*]chinolinovým skeletem **40a**. Selektivita reakce tedy zůstala stejná i pro tento substrát. Konverze reakce byla ovšem nízká, a to 9 % při použití 1 ekvivalentu alkynu, respektive 8 % při použití 4 ekvivalentů alkynu (izolované výtěžky pro oba případy 7 %; reakce 1, 2; tabulka 4.2.6). Zvýšení reakční teploty na 170 °C vedlo ke zvýšení konverze na 74 % (izolovaný výtěžek 44 %), a to také za výhradního vzniku regioisomeru **40a** (reakce 3; tabulka 4.2.6).

Tabulka 4.2.6 Výsledky reakcí 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37** s 4-oktynem

Reakce	Katalytický systém	Teplota (°C)	Výtěžek 40a (%) ^a	Výtěžek 40b (%) ^a
1	[IrCl(COD)] ₂ (10 mol%) dppe (20 mol%), toluen, 1 h, MW	130	9 (7) ^b	0 (-)
2		130	8 (7)	0 (-)
3		170	74 (44)	0 (-)
4	[Rh(COD) ₂]BF ₄ (10 mol%) dppe (10 mol%), THF, 1 h, MW	130	0 (-)	6 (5)
5		170	12 (9)	67 (32)

^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolované výtěžky jsou v závorce

^b Reakce s 1 ekv. 4-oktynu

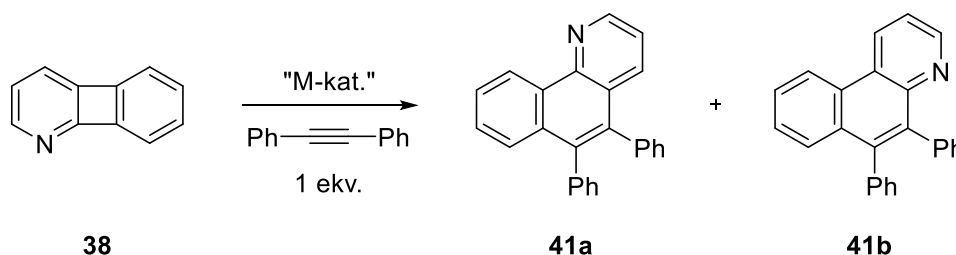
Reakce byly opět provedeny i v přítomnosti katalytického množství kationtového rhodiového katalyzátoru (10 mol%) a ligandu dppe (10 mol%) v THF po dobu 1 hodiny. Reakce při nižší teplotě 130 °C vedla k výhradnímu vzniku opačného regioisomeru **40b**, ale

s poměrně malou konverzí 6 % (izolovaný výtěžek 5 %; reakce 4; tabulka 4.2.6). Při vyšší teplotě 170 °C se konverze zvýšila na 67 % (izolovaný výtěžek 32 %) a v menším množství byl také pozorován vznik regioisomeru **40a** s konverzí 12 % (izolovaný výtěžek 9 %; reakce 5; tabulka 4.2.6). Selektivita reakce tedy zůstala stejná, nehledě na použitý alkyn.

4.3 Reakce 1-azabifenylenů s difenylacetylenem a 4-oktynem

Pro inserce do C-C vazby 1-azabifenylenů **38** byly použity stejné alkyny i katalytické systémy jako pro předešlé inserce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37**. Nejdříve byly zkoumány reakce 1-azabifenylenů **38** s difenylacetylenem, při kterých byl předpokládán vznik dvou regioisomerů - 5,6-difenylbenzo[*h*]chinolin **41a** a 5,6-difenylbenzo[*f*]chinolin **41b** (schéma 4.3.1).

Schéma 4.3.1 Reakce 1-azabifenylenů **38** s difenylacetylenem



Stejně jako pro reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37** byly nejdříve studovány reakce za přítomnosti katalytického množství neutrálního iridiového komplexu (10 mol%) a fosfinu dppe (20 mol%) v toluenu po dobu 1 hodiny a různých teplotách. Reakce provedená při 130 °C, 150 °C a 170 °C poskytla jediný produkt reakce, kterým byl 5,6-difenylbenzo[*h*]chinolin **41a** s konverzemi reakcí 6 %, 15 % a 26 % respektive (izolované výtěžky 3 %, 7 %, 17 % resp.; reakce 1, 2, 3; tabulka 4.3.2). Jak je vidět, selektivita reakce zůstala stejná jako pro reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37** a i pro tuto reakci se konverze zvyšovala s teplotou, nicméně nepřítomnost trimethylsilylových skupin na 1-azabifenylovém motivu znamenala značný pokles ve výtěžku reakce. Následně byly provedeny reakce za přítomnosti katalytického množství kationtového rhodiového katalyzátoru. Při 130 °C však nebyla reakce úspěšná vůbec a žádný produkt nebyl pozorován (reakce 4; tabulka 4.3.2). Zvýšení reakční teploty na 170 °C již poskytlo očekávaný produkt reakce - derivát benzo[*f*]chinolinu **41b**, nicméně i zde měla nepřítomnost trimethylsilylových

skupin negativní vliv na konverzi reakce, která byla pouze 4 % (izolovaný výtěžek 3 %) a vznik druhého izomeru nebyl vůbec pozorován (reakce 5; tabulka 4.3.2).

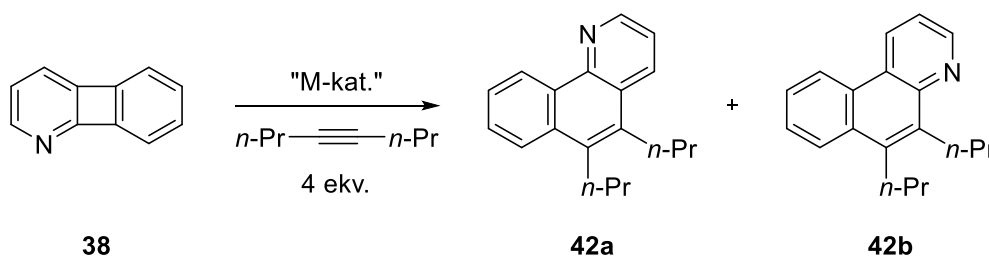
Tabulka 4.3.2 Výsledky reakcí 1-azabifenylenů **38** s difenylacetylenem

Reakce	Katalytický systém	Teplota (°C)	Výtěžek 41a (%) ^a	Výtěžek 41b (%) ^a
1	[IrCl(COD)] ₂ (10 mol%) dppe (20 mol%), toluen, 1 h, MW	130	6 (3)	0 (-)
2		150	15 (7)	0 (-)
3		170	26 (19)	0 (-)
4	[Rh(COD) ₂]BF ₄ (10 mol%) dppe (10 mol%), THF, 1 h, MW	130	0 (-)	0 (-)
5		170	0 (-)	4 (3)

^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolované výtěžky jsou v závorce

Pro kompletnost byla dále provedena reakce 1-azabifenylenů s 4-oktynem, u níž byl předpokládán vznik dvou produktů - 5,6-dipropylbenzo[*h*]chinolin **42a** a 5,6-dipropylbenzo[*f*]chinolin **42b** (schéma 4.3.3).

Schéma 4.3.3 Reakce 1-azabifenylenů **38** s 4-oktynem



Jako zatím ve všech případech byly nejdříve reakce provedeny v přítomnosti katalytického množství neutrálního iridiového katalyzátoru (10 mol%) a fosfinu dppe (20 mol%) v toluenu po dobu 1 hodiny při různých teplotách. Při 130 °C reakce proběhla s velmi malou konverzí vzniku (3 %) očekávaného regioisomeru s benzo[*h*]chinolinovým motivem **42a**, který však nebyl izolován (reakce 1; tabulka 4.3.4). Zvýšení reakční teploty opět vedlo k úspěšnému zvýšení konverze na 33 % (izolovaný výtěžek 28 %), stále za vzniku pouze jediného regioisomeru **42a** (reakce 2; tabulka 4.3.4). Jako poslední byly provedeny reakce v přítomnosti katalytického množství kationtového rhodiového katalyzátoru (10 mol%) a fosfinu dppe (10 mol%) v THF po dobu 1 hodiny. Postup při 130 °C nevedl k tvorbě žádného produktu (reakce 3; tabulka 4.3.4). Při 170 °C již reakce poskytla očekávaný

regioisomer **42b**, však s velmi malou konverzí 8 % (izolovaný výtěžek 6 %), druhý regioisomer nebyl ve směsi pozorován (reakce 4; tabulka 4.3.4). Nízké výtěžky reakce u obou regioisomerů jsou zde opět ovlivněny nepřítomností trimethylsilylových skupin.

Tabulka 4.3.4 Výsledky reakcí 1-azabifenylenů **38** s 4-oktynem

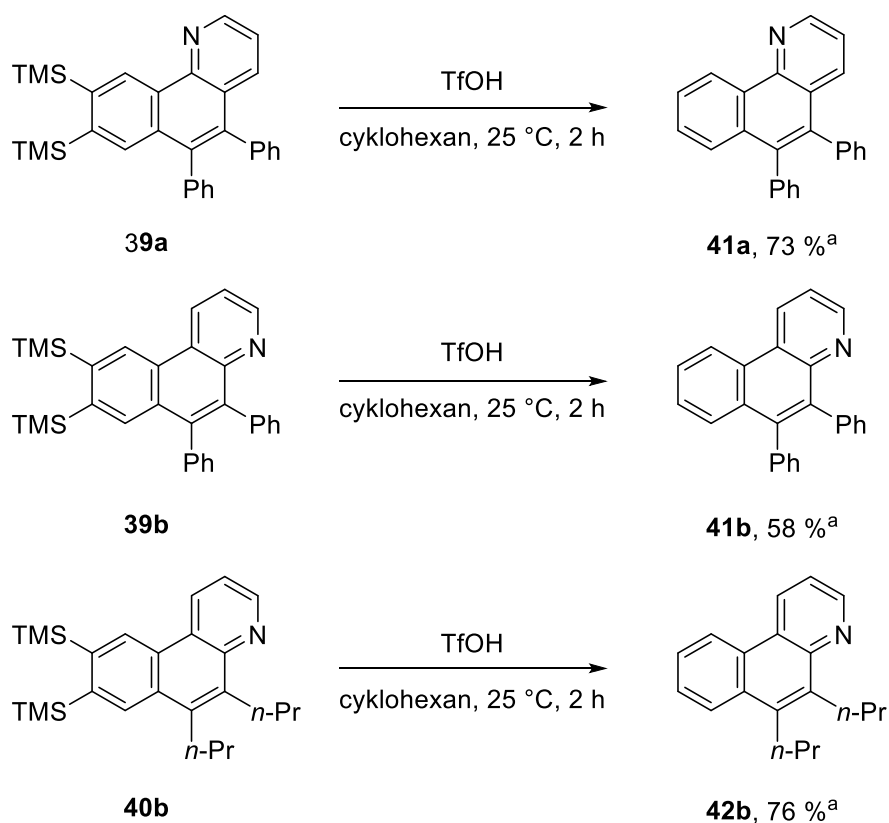
Reakce	Katalytický systém	Teplota (°C)	Výtěžek 42a (%) ^a	Výtěžek 42b (%) ^a
1	[IrCl(COD)] ₂ (10 mol%)	130	3 (-)	0 (-)
2	dppe (20 mol%), toluen, 1 h, MW	170	33 (28)	0 (-)
3	[Rh(COD) ₂]BF ₄ (10 mol%)	130	0 (-)	0 (-)
4	dppe (10 mol%), THF, 1 h, MW	170	0 (-)	8 (6)

^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolované výtěžky jsou v závorce

Z výsledků se dá usuzovat, že regioselektivita pro reakce 1-azabifenylenů **38** zůstala obdobná jako pro reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37**. Oproti dřívějšímu substrátu zde však byl pozorován značný pokles v konverzích reakcí. Pro další inserční reakce byl tedy jako substrát výhradně využíván 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylen.

Regioisomery **41a**, **41b** a **42b** byly také připraveny alternativním postupem založeným na odstranění trimethylsilylových skupin dříve připravených sloučenin **39a**, **39b** a **40b**. Reakce byly provedeny v cyklohexanu při 25 °C po dobu 2 h v přítomnosti trifluormethansulfonové kyseliny a produkty byly izolovány v 73%, 58%, respektive 76% výtěžku (**41a**, **41b**, resp. **42b**; schéma 4.3.5). Tento postup využívající dvou kroků umožnil také dodatečně potvrdit struktury připravených regioisomerů a díky obecně vyšším výtěžkům dosaženým při reakcích alkynů s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenem oproti reakcím s 1-azabifenylenem byly i regioisomery **41a**, **41b** a **42b** takto připraveny v celkově vyšších výtěžcích. Konkrétně 51 % oproti 19 % pro **41a**, 23 % oproti 3 % pro **41b** a 24 % oproti 6 % pro **42b**.

Schéma 4.3.5 Alternativní příprava regioisomerů **41a**, **41b** a **42b**



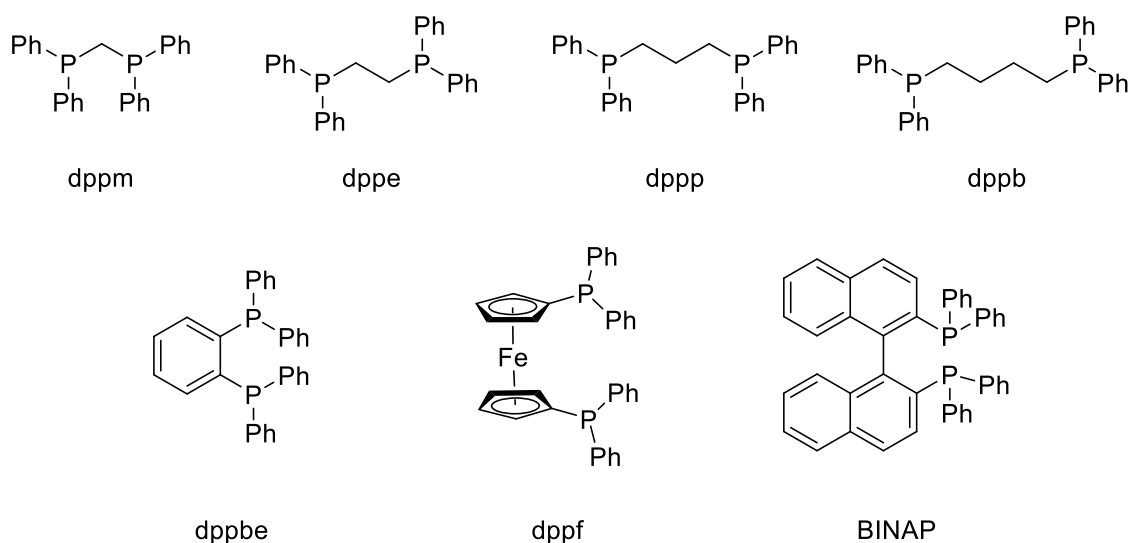
^a Izolovaný výtěžek

4.4 Optimalizace reakce

Ačkoliv předešlé postupy vedly k úspěšné inserci obou použitých substrátů do C-C vazeb 1-azabifenylenů, byla další pozornost upřena k možnému zvýšení konverzí optimalizací reakce z pohledu použitých fosfinových ligandů. Jako vzorová reakce byla vybrána reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenu **37** s difenylacetylenem po dobu 1 hodiny při $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ za přítomnosti již dříve použitých katalytických systémů založených na iridiových a rhodiových katalyzátorech s různými bidentátními fosfinovými ligandy.

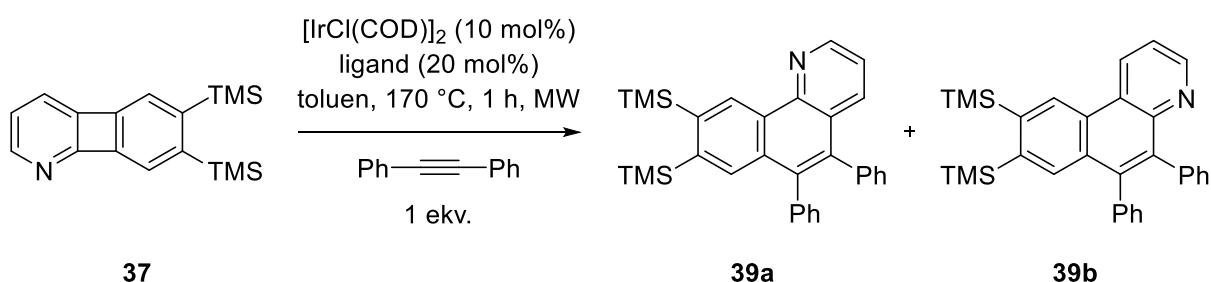
Důležitým faktorem bidentátních fosfinových ligandů pro reakce vedoucí k tvorbě C-C vazeb je jejich úhel sevření.⁴³ Proto byla pro optimalizaci vzorové reakce vybrána řada fosfinových ligandů začínající ligandem dppm s nejmenším úhlem sevření přes ligandy zvyšující se vždy o jeden methylenový článek dppe a dppp po dppb s největším úhlem sevření. Dále byly v reakci zkoumány strukturně odlišné fosfiny s úhlem sevření mezi hodnotami předešlé fosfinové řady, konkrétně dppbe, dppf a BINAP (schéma 4.4.1).

Schéma 4.4.1 Použité bidentátní fosfinové ligandy pro optimalizaci



Optimalizace byla nejdříve provedena pro reakci v přítomnosti neutrálního iridiového komplexu (10 mol%) a fosfinových ligandů (20 mol%; schéma 4.4.2).

Schéma 4.4.2 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** s difenylacetylenem



Původní postup využívající ligand dppe poskytl za podmínek reakce konverzi 82 % vedoucí k regioisomeru **39a** (reakce 3; tabulka 4.4.3). Vyšší konverze bylo dosaženo při použití fosfinů dppp (93 %; reakce 4, tabulka 4.4.3) a dppbe (94 %; reakce 2, tabulka 4.4.3), které mají nejbližší hodnoty úhlu sevření k původnímu dppe. Naopak menší konverze bylo dosaženo při použití fosfinů s příliš malým, případně velkým úhlem sevření, a to dppm (77 %; reakce 1, tabulka 4.4.3), BINAP (13 %; reakce 5, tabulka 4.4.3), dppef (1 %; reakce 6, tabulka 4.4.3) a dppb (2 %; reakce 7, tabulka 4.4.3). Po úspěšném zvýšení konverze za přítomnosti ligandu dppp byla také vyzkoušena stejná reakce s polovičním množstvím iridiového katalyzátoru (5 mol%) a ligandu dppp (10 mol%) s cílem zjistit, zda je toto množství možné snížit bez většího dopadu na výtěžek reakce. V tomto případě se ale i

konverze snížila zhruba o polovinu na 47 % a postupům vedoucím k optimalizaci reakce z pohledu snížení navážky katalyzátoru a ligandu nebylo věnováno více pozornosti.

Ve všech případech byl stejně jako v původní reakci pozorován vznik pouze jediného regioisomeru s benzo[*h*]chinolinovým skeletem **39a**, regiosektivita vzniku příslušných produktů tedy zůstala stejná, jako pro dříve zkoumané reakce.

Tabulka 4.4.3 Výsledky optimalizace reakce 4.4.2

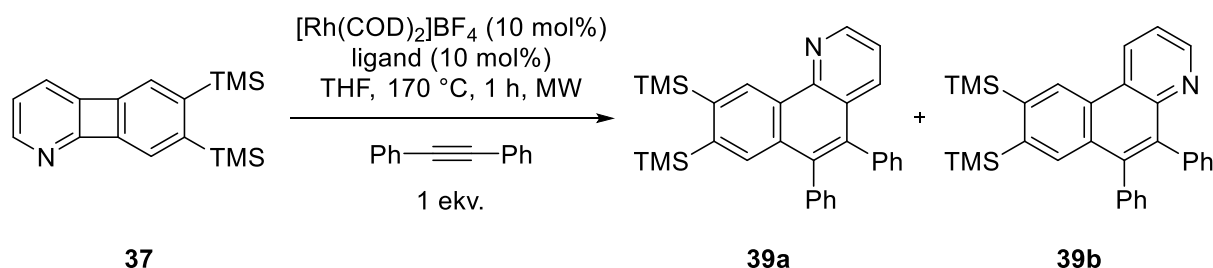
Reakce	Ligand	Úhel sevření (°)	Výtěžek 39a (%) ^a	Výtěžek 39b (%) ^a
1	dppm	72	77	0
2	dppbe	83	94	0
3	dppe	85	82	0
4	dppp	91	93/47 ^b	0
5	BINAP	92	13	0
6	dppf	96	1	0
7	dppb	98	2	0

^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard 1,4-dimethoxybenzen)

^b Reakce s 5 mol% [IrCl(COD)]₂ a 10 mol% dppp

Reakce byla optimalizována stejným způsobem i pro reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37** s difenylacetylenem v přítomnosti katalytického množství kationtového rhodiového katalyzátoru (10 mol%) a fosfinových ligandů (10 mol%; schéma 4.4.4).

Schéma 4.4.4 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů **37** s difenylacetylenem



Pro optimalizaci byly použity stejné fosfinové ligandy jako pro reakce s neutrálním iridiovým katalyzátorem (schéma 4.4.1). Původní reakce s ligandem dppe poskytla hlavní produkt reakce regioisomer **39b** v konverzi 43 % a druhý vedlejší regioisomer **39a** v konverzi 7 % (reakce 3; tabulka 4.4.5). Vyšší konverze bylo opět dosaženo při použití fosfinů s podobnými úhly sevření dppp (celková konverze 88 %; reakce 4, tabulka 4.4.5) a dppbe

(celková konverze 54 %; reakce 2, tabulka 4.4.5). Jako v předešlém případě pro neutrální iridiový komplex i zde fosfiny s menším, případně větším úhlem sevření dppm (celková konverze 32 %; reakce 1, tabulka 4.4.5), dppf (celková konverze 0 %; reakce 6, tabulka 4.4.5) a dppb (celková konverze 5 %; reakce 7, tabulka 4.4.5) poskytly nižší konverze reakce. Výjimkou zde byl pouze ligand BINAP, který poskytl celkově vyšší konverzi 54 % (reakce 5, tabulka 4.4.5), tedy stejně jako ligand dppbe.

S ohledem na tyto výsledky bylo při dalších inserčních reakcích odpuštěno od ligandu dppe a byl využíván ligand dppp, jelikož jeho konverze pro oba použité katalyzátory se ukázala být nejvyšší.

Tabulka 4.4.5 Výsledky optimalizace reakce 4.4.4

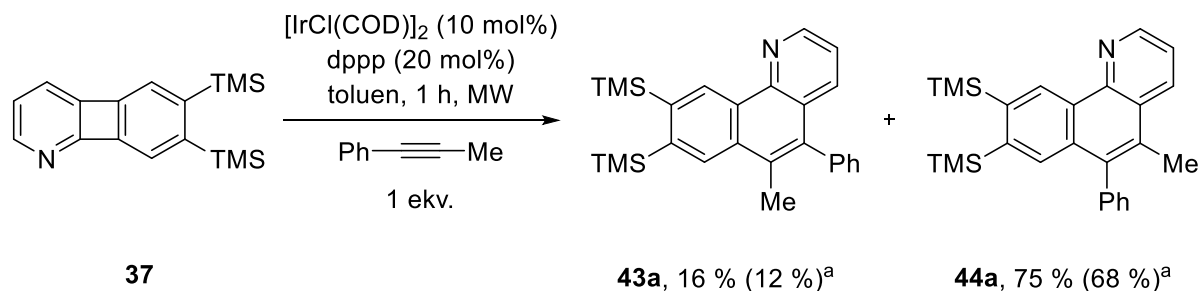
Reakce	Ligand	Úhel sevření (°)	Výtěžek 39a (%) ^a	Výtěžek 39b (%) ^a
1	dppm	72	3	29
2	dppbe	83	4	50
3	dppe	85	7	43
4	dppp	91	14	74
5	BINAP	92	4	50
6	dppf	96	0	0
7	dppb	98	0	5

^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard 1,4-dimethoxybenzen)

4.5 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenu s 1-fenylprop-1-ynem

Další postup se zaměřil na využití nesymetricky substituovaného alkynu a zkoumání regioselektivity této reakce. Reakce byla provedena v přítomnosti neutrálního iridiového a kationtového rhodiového katalyzátoru a jako substrát byl vybrán komerčně dostupný 1-fenylprop-1-yn. Nejdříve byla uskutečněna reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenu **37** s 1-fenylprop-1-ynem v přítomnosti katalytického množství neutrálního iridiového katalyzátoru (10 mol%) a ligandu dppp (20 mol%) v toluenu při 170 °C. Tato reakce vedla dle očekávání ke vzniku dvou ze čtyř možných regioisomerů, tedy pouze k derivátům benzo[*h*]chinolinu **43a** a **44a** s celkovou konverzí 91 % (celkový izolovaný výtěžek 80 %). Zajímavá byla také preference vzniku regioisomeru **44a** s fenylovým substituentem v poloze 6, jehož konverze byla vůči sloučenině **43a** s fenylovým substituentem v poloze 5 v poměru téměř 4,7:1 (schéma 4.5.1).

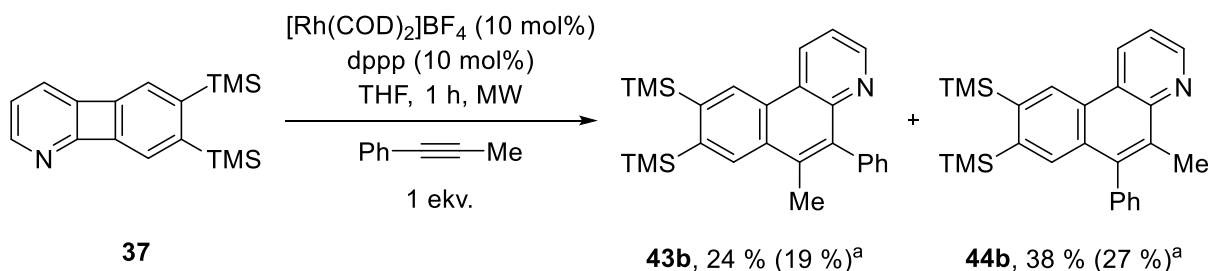
Schéma 4.5.1 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** s 1-fenylprop-1-ynem v přítomnosti iridiového katalyzátoru



^a Určeno na základě ^1H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolovaný výtěžek je v závorce

6,7-Bis(trimethylsilyl)-1-azabifylen **37** byl dále reagován s 1-fenylprop-1-ynem v přítomnosti kationtového rhodiového komplexu (10 mol%) a ligandu dppp (10 mol%) v THF při 170 °C. V reakci byly pozorovány všechny čtyři možné regioisomery, tedy dle očekávání oba hlavní produkty reakce, deriváty benzo[*f*]chinolinu **43b** a **44b**, a již dříve připravené deriváty benzo[*h*]chinolinu **43a** a **44a** jako vedlejší produkty s celkovou konverzí 88 % (celkový izolovaný výtěžek 66 %). Z výsledků je také opět zřejmá mírná preference vzniku regioisomeru **44b** (konverze 38 %, izolovaný výtěžek 27 %) s fenylovým substituentem v poloze 6 oproti sloučenině **43b** (konverze 24 %, izolovaný výtěžek 19 %) s fenylovým substituentem v poloze 5. Tento výsledek je v souladu s předešlým pozorováním postupu využívajícího neutrálního iridiového katalyzátoru, poměr regioisomerů je zde však nižší, a to pouze zhruba 1,6:1 ve prospěch regioisomeru **44b** (schéma 4.5.2). Zajímavostí je, že vedlejší produkty reakce, deriváty benzo[*h*]chinolinu **43a** (konverze 13 %, izolovaný výtěžek 10 %) a **44a** (konverze 13 %, izolovaný výtěžek 10 %), při tomto postupu neprokázaly preferenci vzniku ani jednoho z izomerů a oproti předešlému postupu vznikly v poměru 1:1.

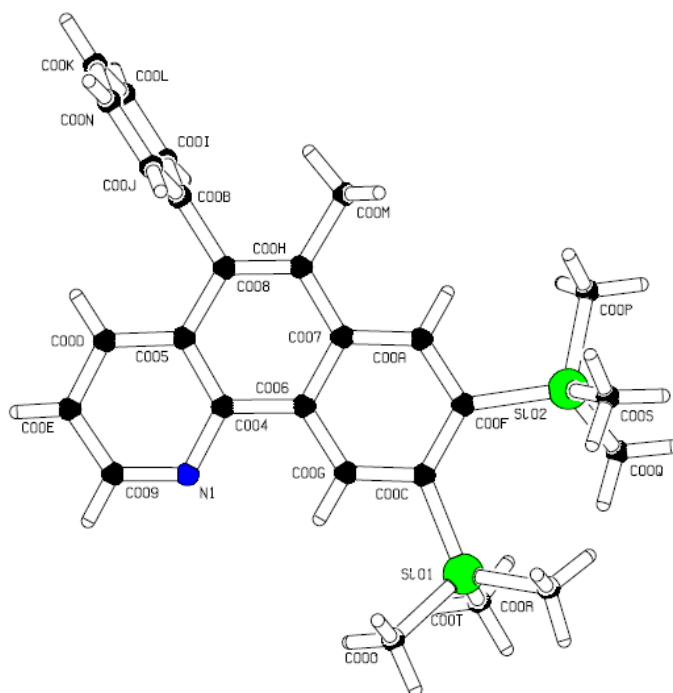
Schéma 4.5.2 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** s 1-fenylprop-1-ynem v přítomnosti rhodiového katalyzátoru



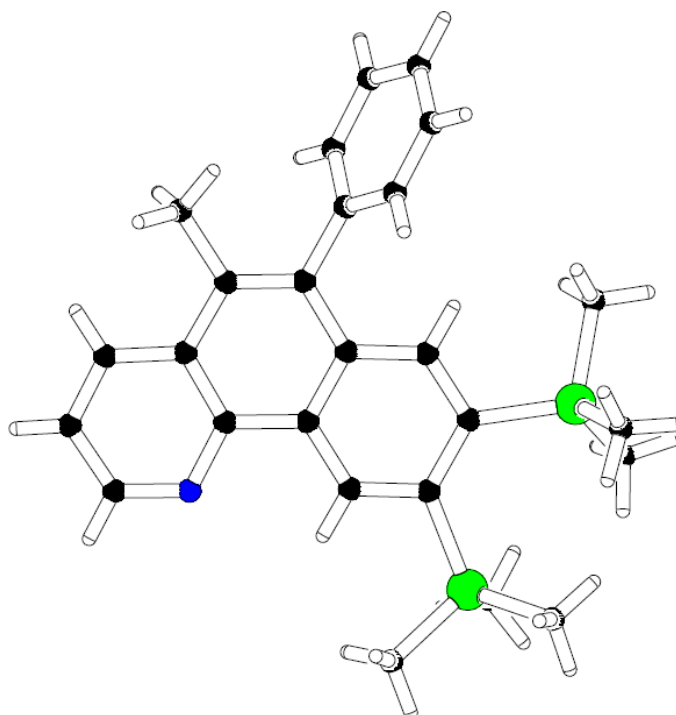
^a Určeno na základě ^1H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolovaný výtěžek je v závorce

Sloučeniny **43a**, **44a** a **43b** byly překrystalizovány z methanolu a jejich struktura byla opět jednoznačně potvrzena na základě určení krystalové struktury (obrázek 4.5.3, 4.5.4 a 4.5.5).

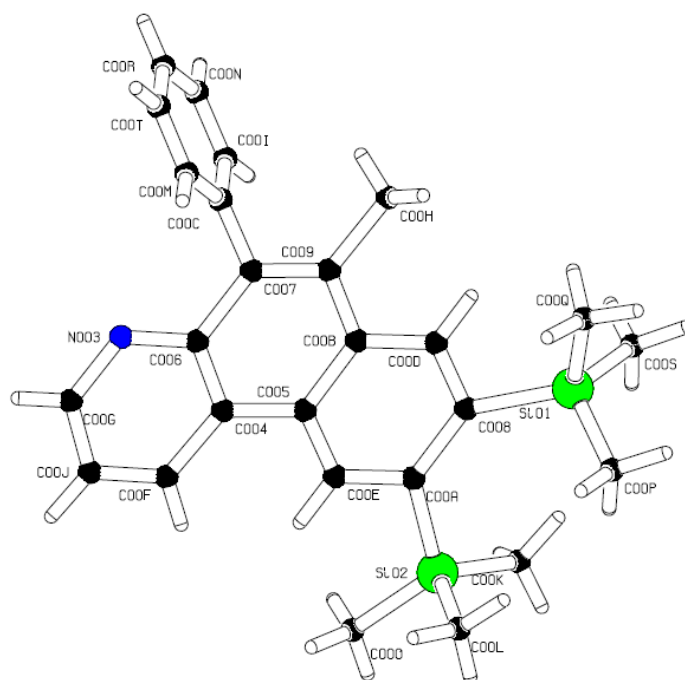
Obrázek 4.5.3 Krystalografická struktura regioisomeru **43a**



Obrázek 4.5.4 Krystalografická struktura regioisomeru **44a**



Obrázek 4.5.5 Krystalografická struktura regioisomeru **43b**



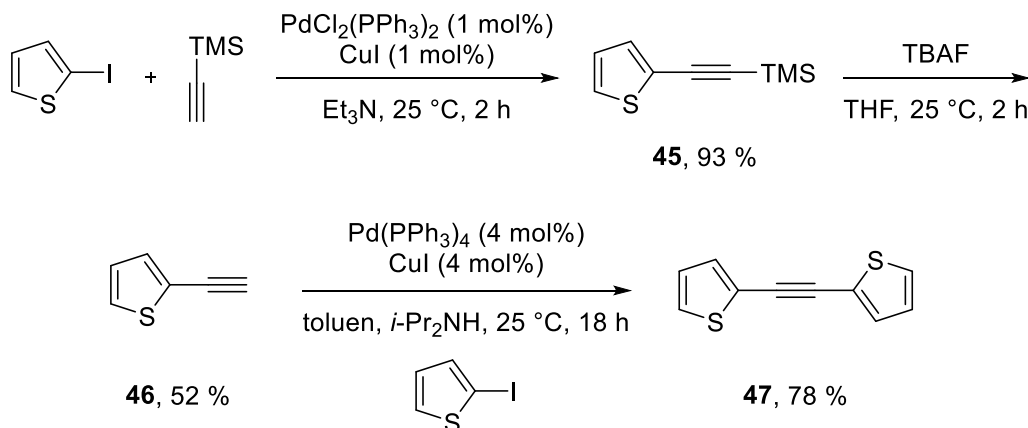
4.6 Reakce 1-azabifenylenů s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem

Po vyvinutí metodologie pro inserce alkynů do C-C vazby 1-azabifenylenů se naše pozornost upřela k využití tohoto postupu pro strukturně zajímavé a potenciálně využitelné látky. V tomto směru byly vybrány reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenu **37** a 1-azabifenylenu **38** s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem vedoucí k polyaromatickým sloučeninám obsahující dusíkové a sírové atomy, které by mohly vykazovat zajímavé elektrooptické vlastnosti. Tento předpoklad vychází z již dříve publikovaných sloučenin nesoucí tyto vlastnosti, které jsou strukturně podobné sloučeninám připraveným v této práci.⁴¹

Nejdříve byl syntetizován výchozí alky 1,2-di(thiofen-2-yl)ethyn **47**. Reakce vedoucí k jeho tvorbě byly převzaty z literatury.⁴⁴ Reakční sekvence začínala od 2-jodthiofenu, který v reakci s trimethylsilylacetylenem za podmínek Sonogashirova kaplinku v přítomnosti katalytického množství dichlor-bis(trifenyfosfin)palladia (1 mol%), jodidu měďného (1 mol%) a bázi triethylaminu při 25 °C po dobu 2 h poskytl 2-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]-thiofen **45** v izolovaném výtěžku 93 %. Trimethylsilylové skupiny byly následně odstraněny pomocí tetrabutylammonium fluoridu v THF při 25 °C po dobu 2 h za vzniku 2-ethynylthiofenu **46**. Další Sonogashirův kaplink vzniklého produktu s 2-jodthiofenem v přítomnosti tetrakis(trifenyfosfin)palladia (4 mol%), jodidu měďného (4 mol%) a báze

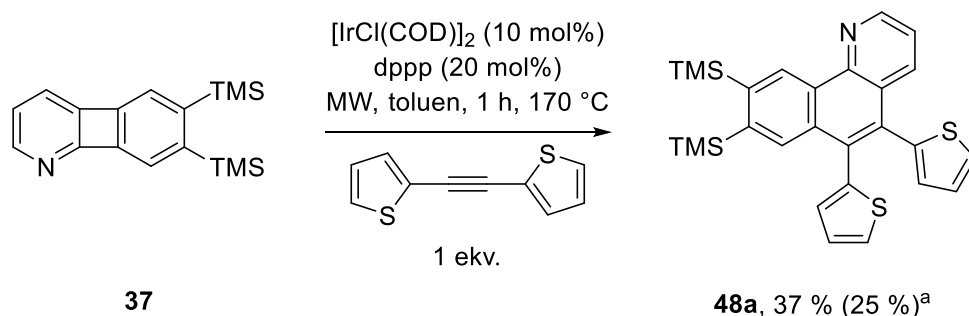
diisopropylaminu při 25 °C po dobu 18 h poskytl výsledný 1,2-di(thiofen-2-yl)ethyn **47** v izolovaném výtěžku 78 % (schéma 4.6.1).

Schéma 4.6.1 Syntéza výchozího 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynu **47**



Připravený 1,2-di(thiofen-2-yl)ethyn **47** byl využit v reakci s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenem **37** a 1-azabifylenem **38**. Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem **47** v přítomnosti neutrálního iridiového katalyzátoru (10 mol%) a ligandu dppp (20 mol%) při 170 °C vedla dle očekávání k tvorbě pouze jednoho regioisomeru **48a** s konverzí reakce 37 % (izolovaný výtěžek 25 %; schéma 4.6.2).

Schéma 4.6.2 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem v přítomnosti iridiového katalyzátoru

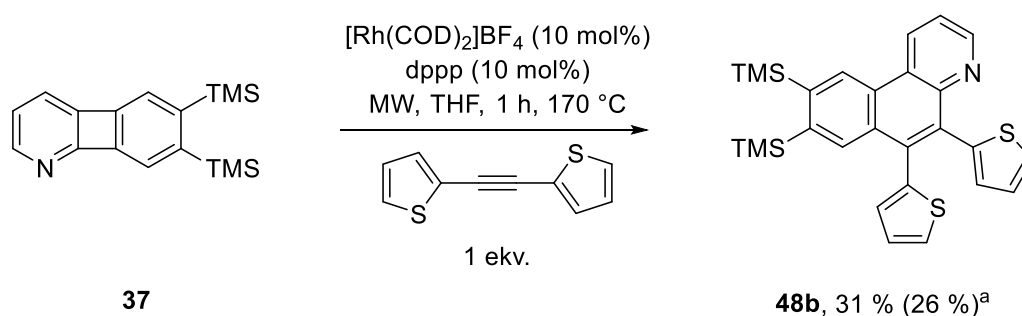


^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolovaný výtěžek je v závorce

Opačný regioisomer **48b** byl připraven reakcí v přítomnosti kationtového rhodiového katalyzátoru (10 mol%) a ligandu dppp (10 mol%) při 170 °C s konverzí 31 % (izolovaný výtěžek 26 %). Při tomto postupu byl také pozorován vznik vedlejšího produktu reakce, kterým

byl v tomto případě druhý regioisomer **48a**, poukazujíc na již dříve popsanou regiosektivitu těchto postupů. Dle NMR spektroskopie vznikal s konverzí 3 %, z reakční směsi ale nebyl izolován (schéma 4.6.3).

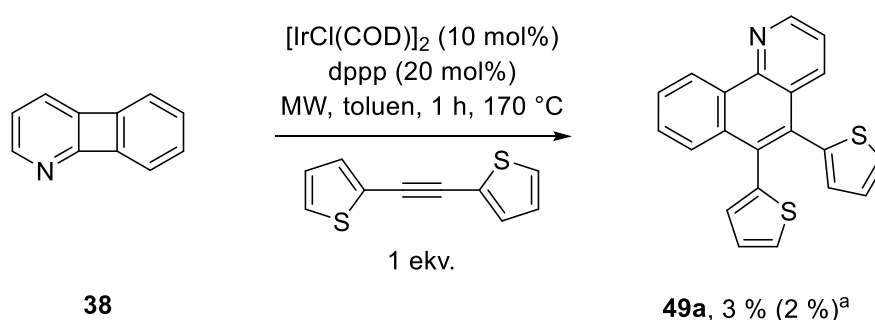
Schéma 4.6.3 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem v přítomnosti rhodiového katalyzátoru



^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard 1,4-dimethoxybenzen), izolovaný výtěžek je v závorce

Dále byla reakce s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem **47** provedena i s druhým substrátem - 1-azabifylenem **38**. V přítomnosti neutrálního iridiového katalyzátoru reakce vedla s velmi nízkou konverzí 3 % (izolovaný výtěžek 2 %) k tvorbě derivátu benzo[*h*]chinolinu **49a** bez pozorovaného vzniku druhého regioisomeru **49b** (schéma 4.6.4).

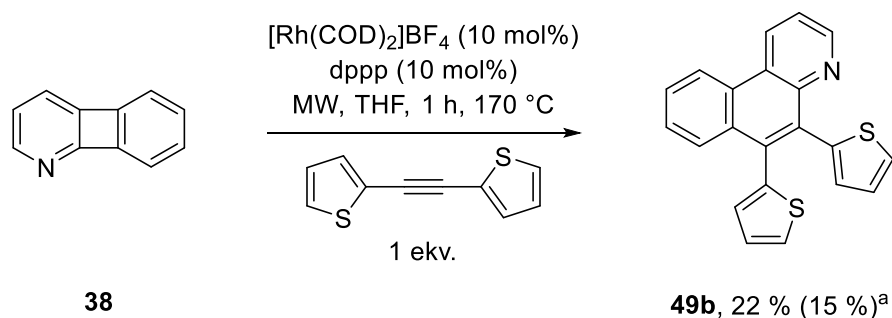
Schéma 4.6.4 Reakce 1-azabifylenu **38** s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem v přítomnosti iridiového katalyzátoru



^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolovaný výtěžek je v závorce

Jako poslední byl připraven regioisomer **49b** reakcí 1-azabifylenu **38** s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem **47** v přítomnosti kationtového rhodiového katalyzátoru. Reakce proběhla s konverzí 22 % (izolovaný výtěžek 15 %), vznik druhého možného regioisomeru **49a** nebyl pozorován (schéma 4.6.5).

Schéma 4.6.5 Reakce 1-azabifenylenu **38** s 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem v přítomnosti rhodiového katalyzátoru

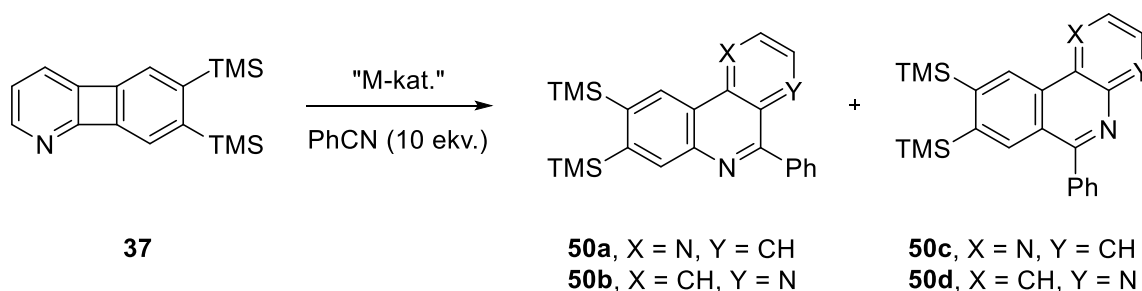


^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolovaný výtěžek je v závorce

4.7 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenu s benzonitrilem

Reakce 1-azabifenylenů s nitrily by měla probíhat dle stejného principu jako reakce s alkyny, proto je v této práci také prezentováno omezené množství těchto reakcí. Nitrily jsou v cyklotrimerizačních reakcích obecně méně reaktivní, proto se využívá jejich nadbytku. K reakci byl vybrán 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylen **37**, který v případech inserce alkynů poskytoval obecně vyšší výtěžky než 1-azabifenylen. Jako modelová reakce tedy byla vybrána reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenu **37** s 10 ekvivalenty benzonitrilu za použití různých katalytických systémů obsahující rhodiové a iridiové komplexy. Tento postup by mohl vést ke vzniku až čtyř regioisomerů benzonaphthyridinů **50a**, **50b**, **50c**, **50d** (schéma 4.7.1).

Schéma 4.7.1 Reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenu **37** s benzonitrilem



Reakce byla nejdříve provedena za podmínek, které se ukázaly být vhodné pro inserce alkynů. Neutrální iridiový katalyzátor (10 mol%) společně s ligandem dppp (20 mol%) v toluenu při 170 °C ale oproti reakci s alkynem (konverze 93 %; reakce 4; tabulka 4.4.3) neposkytl žádný produkt a zpět byly izolovány pouze výchozí látky (reakce 1; schéma 4.7.2).

Dále byla pozornost zaměřena na reakce v přítomnosti kationtového rhodiového katalyzátoru (10 mol%) a ligandu dppp (10 mol%) v THF při 170 °C, také úspěšně využitého při reakcích s alkyny (reakce 4; tabulka 4.4.5). Ani tento postup nevedl k úspěšné tvorbě žádného z produktů a výchozí látky byly izolovány zpět (reakce 2; schéma 4.7.2). Jako poslední byl vyzkoušen katalytický systém založený na neutrálním rhodiovém katalyzátoru (10 mol%) a ligandu dppp (20 mol%) v THF při 170 °C. Vznik žádného z produktů však nebyl pozorován (reakce 3; schéma 4.7.2).

Zajímavostí je, že využití stejných katalyzátorů, které byly již dříve úspěšně zavedeny pro reakce bifenylenů **5** s nitrily, nebyly nyní pro inserční reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** úspěšné. Nutno podotknout, že původní publikované postupy využívaly vyššího množství katalyzátoru, či vyšší teploty.^{38,39}

Schéma 4.7.2 Výsledky reakcí 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenu **37** s benzonitrilem

Reakce	Katalytický systém	Teplota (°C)	Výtěžek 50a/50b/50c/50d (%) ^a
1	[IrCl(COD)] ₂ (10 mol%) dppp (20 mol%), toluen, 1 h, MW	170	0 (-)/0 (-)/0 (-)/0 (-)
2	[Rh(COD) ₂]BF ₄ (10 mol%) dppp (10 mol%), THF, 1 h, MW	170	0 (-)/0 (-)/0 (-)/0 (-)
3	[RhCl(COD)] ₂ (10 mol%) dppp (20 mol%), THF, 1 h, MW	170	0 (-)/0 (-)/0 (-)/0 (-)

^a Určeno na základě ¹H NMR spektroskopie (vnitřní standard mesitylen), izolované výtěžky jsou v závorce

5. Experimentální část

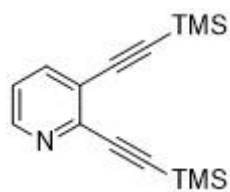
Obecné metody a chemikálie

Všechny komerčně dostupné výchozí látky byly použity bez dalšího přechišťování. Výjimkou byla rozpouštědla THF a DCM, která byla dodatečně destilována ze směsi sodík-benzofenon pod atmosférou argonu k odstranění vlhkosti a dále toluen, hexan a EtOAc, které byly používány po jejich jednoduchých destilacích. ^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na spektrometru Varian UNITY 300 (^1H při 300 MHz), Bruker AVANCE III 400 (^1H při 400 MHz, ^{13}C při 101 MHz) nebo na spektrometru Bruker AVANCE III 600 (^1H při 600 MHz, ^{13}C při 151 MHz) při teplotě 25 °C v CDCl_3 jako rozpouštědle. Chemické posuny jsou uvedeny v δ -stupnici, interakční konstanty J v Hz. Infračervená spektra byla pořízena na spektroskopu FTIR Nicolet Svatat Drift KBr a jsou zaznamenána v jednotkách vlnočtu (cm^{-1}). Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL nebo Agilent Technologies 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS. Při sloupcové chromatografii byl využíván silikagel Fluka 60. Pro detekci pomocí TLC byly použity hliníkové desky s vrstvou silikagelu 60 F254 (Merck). Všechny reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenyleny a 1-azabifenyleny s alkyny a nitrily byly provedeny pod argonovou atmosférou ve zkumavkách určených pro reakce v mikrovlnném reaktoru (Biotage). Všechny reakce v mikrovlnném reaktoru byly prováděny v přístroji Biotage Initiator.

Obecný postup reakcí 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenyleny a 1-azabifenyleny s alkyny

Do vysušené (horkovzdušná pistole) MW zkumavky byly postupně naváženy: $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ nebo $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, fosfinové ligandy, alkyny a 1-azabifenylen nebo 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylen. Obsah zkumavky byl pod argonem rozpuštěn v toluenu nebo THF a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě zhruba 5 minut. MW zkumavka poté byla vzduchotěsně uzavřena hliníkovým víčkem se septem pro reakce do mikrovlnného reaktoru a podrobena reakci v mikrovlnném reaktoru po dobu 1 hodiny. Po ukončení reakce byla směs zkoncentrována na rotační vakuové odparce za sníženého tlaku. NMR výtěžky byly určeny z ^1H NMR spektra měřením po přidání ekvimolárního množství mesitylenu nebo 1,4-dimethoxybenzenu k reakční směsi.

2,3-Bis[2-(trimethylsilyl)ethynyl]pyridin (36)

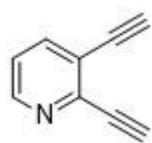


2,3-Dibrompyridin (10 mmol, 2,37 g), tetrakis(trifenyfosfin)palladium (0,5 mmol, 580 mg), jodid měďný (1 mmol, 190 mg) byly pod atmosférou argonu rozpuštěny v diisopropylaminu (120 ml) v 250 ml baňce (Ace pressureTM), poté byl přidán (trimethylsilyl)acetylen (60 mmol, 9,0 ml).

Reakční směs byla míchána při 100 °C po dobu 23 hodin, poté dalších 15 hodin při 25 °C. Po reakci byla šedá sraženina zfiltrována přes křemelinu a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku dvakrát po sobě (9/1 hexan/EtOAc), poté další (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 2,24 g (83 %) produktu ve formě žlutého oleje. R_f (9/1 hexan/EtOAc) = 0,22.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 0.28 (s, 9H), 0.29 (s, 9H), 7.17 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H). Naměřené hodnoty se shodovaly s těmi publikovanými v literatuře.⁴⁵

2,3-Diethynylpyridin

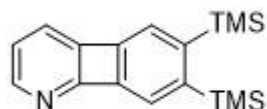


2,3-Bis[2-(trimethylsilyl)ethynyl]pyridin (25 mmol, 6,8 g) byl rozpuštěn ve 120 ml 10% roztoku MeONa/MeOH v Et₂O (připraven rozpuštěním 6,66 g NaOH v 75 ml MeOH s 210 ml Et₂O). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 1

hodiny. Poté byla k roztoku přidána voda (150 ml) a nasycený roztok NaCl (150 ml) a produkt byl extrahován do Et₂O (3 × 150 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO₄ a zfiltrována. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Oranžovo-hnědý pevný hrubý produkt (2,9 g) byl použit do dalšího kroku bez dalšího přečišťování. R_f (4/1 hexan/EtOAc) = 0,18.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 3.40 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H). Naměřené hodnoty se shodovaly s těmi publikovanými v literatuře.⁴⁶

6,7-Bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylen (37)



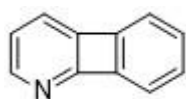
2,3-Diethynylpyridin (23,2 mmol, 2,9 g) a cyklopentadienylkobalt dikarbonyl (3,5 mmol, 0,44 ml) byly rozpuštěny v bis(trimethylsilyl)acetylen (35 ml) a toluenu (10 ml). Směs byla

pomocí injekční pumpy zaváděna rychlostí 5ml/h (první 4 hodiny), poté 6ml/h (dalších 3,5 hodiny), posledních zhruba 5 ml roztoku bylo rozpuštěno v toluenu (15 ml) a přidáno rychlostí 30 ml/h do roztoku bis(trimethylsilyl)acetylen pod refluxem (celkem 8 hodin,

teplota olejové lázně 160 °C). Po přidání všech částí byla směs míchána další 2,5 hodiny. Kolonová chromatografie reakční směsi dvakrát po sobě (CH₂Cl₂) poskytla 3,6 g (52 %) produktu ve formě pevné žluté látky. R_f (CH₂Cl₂) = 0,22.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 0.34 (s, 9H), 0.35 (s, 9H), 6.52 (dd, J = 6.8, 5.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 5.9, 1.2 Hz, 1H). Naměřené hodnoty se shodovaly s těmi publikovanými v literatuře.⁴²

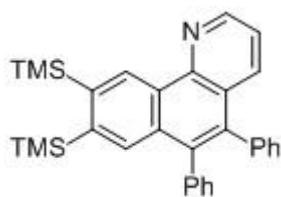
1-Azabifenylen (38)



6,7-Bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylen (0,25 mmol, 70 mg) byl rozpuštěn v cyklohexanu (2,5 ml), poté byla přidána kyselina trifluormethansulfonová (4,4 mmol, 0,44 ml) a směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 h 15 min. Reakce byla ukončena přidáním 30 ml vody a 15 ml triethylaminu. Produkt byl extrahován do CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO₄ a zfiltrována. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku (CH₂Cl₂) poskytla 34 mg (89 %) produktu ve formě pevné žluté látky. R_f (CH₂Cl₂) = 0,13.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 6.53 (dd, J = 6.7, 6.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 6.79-6.96 (m, 4H), 7.73 (d, J = 4.9 Hz, 1H). Naměřené hodnoty se shodovaly s těmi publikovanými v literatuře.⁴⁷

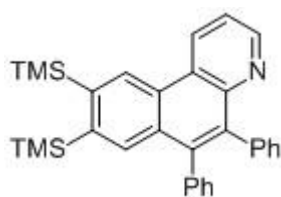
5,6-Diphenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*h*]chinolin (39a).



Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenem (0,1 mmol, 29,8 mg) a difenylacetylenem (0,1 mmol, 17,8 mg) s [IrCl(COD)]₂ (0,01 mmol, 6,7 mg) a dppe (0,02 mmol, 8,0 mg) v toluenu (1 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH₂Cl₂) poskytla 33 mg (70 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. R_f (CH₂Cl₂) = 0,63.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 0.25 (s, 9H), 0.54 (s, 9H), 7.10-7.33 (m, 10H), 7.42 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.02 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 9.81 (d, J = 0.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 1.68, 2.09, 121.66, 126.67, 126.80, 127.57, 127.73, 130.90, 131.03, 131.21, 131.96, 134.49, 134.96, 136.44, 137.81, 138.38, 138.59, 143.86, 145.39, 145.88, 148.64; IR (KBr, hexan) ν 650, 701, 755, 797, 836, 851, 1060, 1126, 1248, 1416, 1440, 1497, 2893, 2947, 3055 cm⁻¹; HR-ESI spočteno pro (M+H⁺) 476,22243, naměřeno 476,22237; t.t. 185-186 °C.

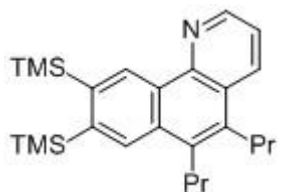
5,6-Difenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[f]chinolin (39b)



Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenem (0,3 mmol, 89,4 mg) a difenylacetylenem (0,3 mmol, 53,4 mg) s $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0,03 mmol, 12,3 mg) a dppe (0,03 mmol, 12,0 mg) v THF (3 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH_2Cl_2) poskytla 56 mg (39 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,37$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.27 (s, 9H), 0.56 (s, 9H), 7.13-7.36 (m, 10H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 9.01 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.13 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.62, 1.97, 121.06, 124.95, 126.44, 126.71, 127.25, 127.57, 127.95, 129.19, 130.33, 130.77, 131.24, 135.35, 138.57, 138.68, 141.32, 143.74, 144.42, 147.42, 149.66; IR (KBr, hexan) ν 656, 701, 755, 794, 836, 857, 1123, 1156, 1254, 1407, 1440, 1485, 2896, 2944, 3055 cm^{-1} ; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 476,22243, naměřeno 476,22244; t.t. 185-186 °C.

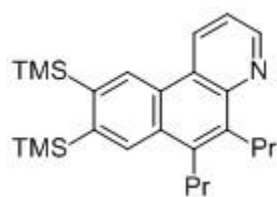
5,6-Dipropyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[h]chinolin (40a).



Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenem (0,1 mmol, 29,8 mg) a 4-oktynem (0,4 mmol, 44,0 mg, 59 μl) s $[\text{IrCl}(\text{COD})_2]_2$ (0,01 mmol, 6,7 mg) a dppe (0,02 mmol, 8,0 mg) v toluenu (4 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi dvakrát po sobě (CH_2Cl_2) poskytla 18 mg (44 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,63$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.50 (s, 9H), 0.53 (s, 9H), 1.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.59-1.85 (m, 4H), 3.07-3.21 (m, 4H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Hz, 1H), 9.74 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 2.02, 2.12, 14.63, 14.82, 24.09, 24.21, 30.84, 31.18, 121.46, 126.14, 129.41, 131.40, 131.91, 132.11, 133.44, 134.61, 142.38, 144.84, 145.94, 147.65; IR (KBr, hexan) ν 653, 752, 788, 839, 854, 1093, 1114, 1135, 1245, 1263, 1419, 1452, 1482, 2869, 2926, 2956 cm^{-1} ; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 408,25373, naměřeno 408,25391; t.t. 94-95 °C.

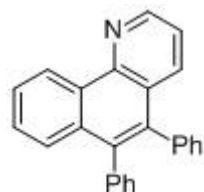
5,6-Dipropyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*f*]chinolin (40b)



Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenem (0,4 mmol, 119,2 mg) a 4-oktynem (1,6 mmol, 176 mg, 236 μ l) s $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0,04 mmol, 16,4 mg) a dppe (0,04 mmol, 16,0 mg) v THF (4 ml) při 170 $^\circ\text{C}$. Kolonová chromatografie reakční směsi (5/1 hexan/EtOAc) a poté další (8/1 hexan/EtOAc) poskytla 52 mg (32 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. R_f (CH_2Cl_2) = 0,50.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 0.52 (s, 9H), 0.54 (s, 9H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.49-1.94 (m, 4H), 3.16-3.32 (m, 2H), 3.37-3.50 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.95-9.03 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 1.97, 2.01, 14.78, 14.85, 24.05, 24.24, 30.14, 31.47, 120.43, 124.18, 127.59, 129.78, 129.82, 130.16, 132.14, 137.60, 137.69, 142.03, 143.75, 148.73, 147.55; IR (KBr, hexan) ν 659, 677, 755, 782, 836, 851, 1030, 1090, 1117, 1150, 1248, 1416, 1452, 1485, 1589, 2869, 2926, 2959 cm^{-1} ; HR-ESI spočteno pro ($\text{M}+\text{H}^+$) 408.25380, naměřeno 408.25373; t.t. 91-92 $^\circ\text{C}$.

5,6-Diphenylbenzo[*h*]chinolin (41a).

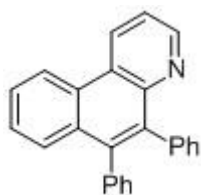


Postup A: Reakce byla provedena s 1-azabifylenem (0,082 mmol, 12,5 mg) a difenylacetylenem (0,082 mmol, 14,5 mg) s $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ (0,0082 mmol, 5,5 mg) a dppe (0,016 mmol, 6,5 mg) v toluenu (1 ml) při 170 $^\circ\text{C}$. Kolonová chromatografie reakční směsi dvakrát po sobě (CH_2Cl_2) poskytla 5 mg (19 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky.

Postup B: Látka **39a** (0,1 mmol, 47,5 mg) byla rozpuštěna v cyklohexanu (1,5 ml) a poté byla přidána trifluormethansulfonová kyselina (2 mmol, 0,2 ml). Směs byla míchána při 25 $^\circ\text{C}$ po dobu 2 hodin. Reakce byla ukončena přidáním Et_3N (10 ml) a vody (20 ml). Produkt byl extrahován do CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO_4 , zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH_2Cl_2) poskytla 24 mg (73 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. R_f (CH_2Cl_2) = 0,44.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 7.11-7.32 (m, 10H), 7.43 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.53-7.66 (m, 2H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 9.41-9.53 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) δ 121.73, 124.37, 126.47, 126.70, 126.79, 127.11, 127.66, 127.72, 128.25, 130.91, 130.99, 131.11, 133.37, 135.08, 136.01, 137.88, 138.33, 138.89, 146.02, 148.45; IR (KBr, hexan) ν 614, 698, 737, 749, 782, 1030, 1072, 1401, 1440, 1476, 1491, 1512, 1568, 3019, 3069 cm^{-1} ; HR-ESI spočteno pro ($\text{M}+\text{H}^+$) 332,14338, naměřeno 332,14342; t.t. 203-204 $^\circ\text{C}$.

5,6-Diphenylbenzo[f]chinolin (41b)

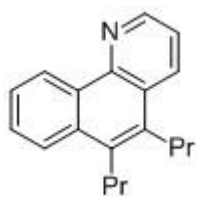


Postup A: Reakce byla provedena s 1-azabifenylenem (0,1 mmol, 15,3 mg) a difenylacetylenem (0,1 mmol, 17,8 mg) s $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0,01 mmol, 4,1 mg) a dppe (0,01 mmol, 4,0 mg) v THF (1 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH_2Cl_2) poskytla 1 mg (3 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky.

Postup B: Látka **39b** (0,13 mmol, 60 mg) byla rozpuštěna v cyklohexanu (2 ml) a poté byla přidána trifluormethansulfonová kyselina (5 mmol, 0,5 ml). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. Reakce byla ukončena přidáním Et_3N (15 ml) a vody (30 ml). Produkt byl extrahován do CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO_4 , zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie reakční směsi (2/1 hexan/ EtOAc) poskytla 25 mg (58 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,22$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.16-7.41 (m, 10H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 8.78-8.83 (m, 1H), 9.04 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 9.14 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 121.02, 122.40, 125.13, 126.38, 126.72, 126.87, 127.21, 127.27, 127.65, 128.06, 129.47, 130.51, 130.83, 131.21, 131.69, 138.37, 138.77, 138.94, 141.25, 147.19, 149.70; IR (KBr, hexan) ν 582, 638, 698, 752, 770, 794, 994, 1033, 1078, 1398, 1443, 1476, 1494, 1589, 3028, 3052, 3072 cm^{-1} ; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 332,14338, naměřeno 332,14343; t.t. 207-208 °C.

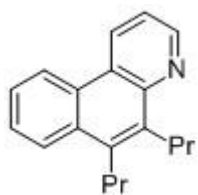
5,6-Dipropylbenzo[h]chinolin (42a).



Reakce byla provedena s 1-azabifenylenem (0,3 mmol, 45,9 mg) a 4-oktynem (1,2 mmol, 132 mg, 177 μl) s $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ (0,03 mmol, 20,1 mg) a dppe (0,06 mmol, 24,0 mg) v toluenu (3 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (5/1 hexan/ EtOAc) poskytla 22 mg (28 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,32$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.64-1.83 (m, 4H), 3.06-3.19 (m, 4H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.65-7.78 (m, 2H), 8.01-8.17 (m, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 9.35-9.43 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 14.69, 14.78, 24.01, 24.16, 30.90, 21.53, 131.33, 124.06, 124.91, 125.88, 125.91, 128.28, 130.69, 132.53, 132.68, 132.95, 134.98, 145.81, 147.19; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 264,17468, naměřeno 264,17477; t.t. 119-120 °C.

5,6-Dipropylbenzo[f]chinolin (42b).

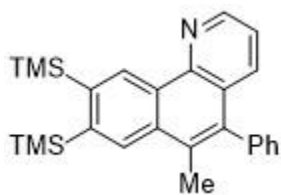


Postup A: Reakce byla provedena s 1-azabifenylenem (0,3 mmol, 45,9 mg) a 4-oktynem (1,2 mmol, 132 mg, 177 μ l) s $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0,03 mmol, 12,3 mg) a dppe (0,03 mmol, 12,0 mg) v THF (3 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH_2Cl_2) a poté další (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 5 mg (6 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky.

Postup B: Látka **40b** (0,1 mmol, 42 mg) byla rozpuštěna v cyklohexanu (2 ml) a poté byla přidána trifluormethansulfonová kyselina TfOH (5 mmol, 0,5 ml). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. Reakce byla ukončena přidáním Et_3N (10 ml) a vody (25 ml). Produkt byl extrahován do CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Organická faze byla sušena pomocí MgSO_4 , zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH_2Cl_2) poskytla 20 mg (76 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,38$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.08-1.22 (m, 6H), 1.67-1.88 (m, 4H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.29-3.50 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.58-7.72 (m, 2H), 8.10-8.18 (m, 1H), 8.60-8.67 (m, 1H), 8.92 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.98 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 14.81, 14.85, 23.97, 24.19, 30.19, 20.34, 131.62, 122.78, 124.35, 124.82, 125.70, 127.10, 129.01, 130.40, 131.23, 136.87, 137.80, 147.24, 148.71; IR (KBr, hexan) ν 745, 763, 792, 1088, 1301, 1406, 1458, 1471, 1480, 1592, 2870, 2929, 2960, 3072 cm^{-1} ; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 264,17468, naměřeno 264,17472; t.t. 83-84 °C.

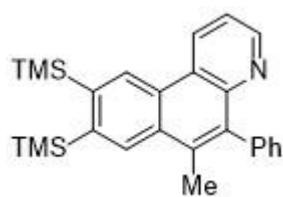
6-Methyl-5-phenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[h]chinolin (43a)



Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenem (0,1 mmol, 29,8 mg) a 1-phenylprop-1-ynem (0,1 mmol, 11,6 mg, 13 μ l) s $[\text{IrCl}(\text{COD})_2]$ (0,01 mmol, 6,7 mg) a dppp (0,02 mmol, 8,2 mg) v toluenu (1 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH_2Cl_2), poté další (15/1 hexan/EtOAc) a další (20/1 hexan/EtOAc) poskytly 5 mg (12 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. $R_f(10/1 \text{ hexan/EtOAc}) = 0,37$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.50 (s, 9H), 0.55 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.43-7.59 (m, $J = 14.3, 7.0$ Hz, 3H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 2.05, 2.14, 16.66, 121.47, 122.12, 124.36, 127.19, 127.38, 128.52, 129.44, 130.35, 131.56, 131.70, 131.87, 132.53, 134.44, 136.42, 139.38, 143.63, 145.40, 145.62, 147.91; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 414,20678, naměřeno 414,20679; t.t. 183-184 °C.

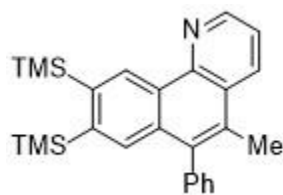
6-Methyl-5-phenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*f*]chinolin (43b)



Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenem (0,2 mmol, 59,6 mg) a 1-phenylprop-1-ynem (0,2 mmol, 23,2 mg, 26 μ l) s $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0,02 mmol, 8,2 mg) a dppp (0,02 mmol, 8,2 mg) v THF (2 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (20/1 hexan/EtOAc) poskytla 16 mg (19 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. R_f (20/1 hexan/EtOAc) = 0,06.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.51 (s, 9H), 0.55 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 7.29-7.40 (m, 1H), 7.42-7.62 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.86-8.96 (m, 1H), 8.99-9.12 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 2.02, 2.05, 17.21, 120.47, 124.30, 127.09, 127.73, 128.16, 129.67, 130.30, 130.44, 132.39, 134.83, 138.89, 139.77, 143.63, 144.79, 147.60, 149.27; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 414,1995, naměřeno 414,2054; t.t. 172-173 °C.

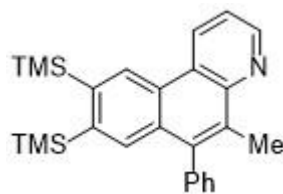
5-Methyl-6-phenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*h*]chinolin (44a)



Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenem (0,1 mmol, 29,8 mg) a 1-phenylprop-1-ynem (0,1 mmol, 11,6 mg, 13 μ l) s $[\text{IrCl}(\text{COD})_2]$ (0,01 mmol, 6,7 mg) a dppp (0,02 mmol, 8,2 mg) v toluenu (1 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH_2Cl_2), poté další (15/1 hexan/EtOAc) a další (20/1 hexan/EtOAc) poskytly 28 mg (68 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. R_f (10/1 hexan/EtOAc) = 0,28.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.24 (s, 9H), 0.53 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 9.03-9.08 (m, 1H), 9.71-9.76 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.67, 2.09, 16.58, 121.70, 126.86, 127.23, 128.34, 129.25, 130.23, 131.14, 132.50, 132.57, 134.19, 137.74, 139.60, 142.86, 145.06, 146.03, 148.34; IR (KBr, hexan) ν 652, 707, 756, 786, 840, 1129, 1249, 1441, 1595, 2954, 3061 cm^{-1} ; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 414.20705, naměřeno 414.20678; t.t. 115-116 °C.

5-Methyl-6-phenyl-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[*f*]chinolin (44b)



Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenem (0,2 mmol, 59,6 mg) a 1-phenylprop-1-ynem (0,2 mmol, 23,2 mg, 26 μ l) s $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0,02 mmol, 8,2 mg) a dppp (0,02 mmol, 8,2 mg) v THF (2 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční

směsi (20/1 hexan/EtOAc) poskytla 22 mg (27 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. R_f (20/1 hexan/EtOAc) = 0,15.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.23 (s, 9H), 0.50 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.03-9.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.64, 1.99, 16.32, 121.12, 124.72, 127.18, 127.28, 128.42, 129.16, 129.95, 130.54, 130.74, 133.25, 134.89, 139.54, 140.70, 142.61, 144.11, 148.95, 147.84; IR (KBr, hexan) ν 677, 710, 765, 836, 859, 1124, 1143, 1248, 1416, 1490, 2895, 2949, 3053 cm^{-1} ; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 414,1995, naměřeno 414,2053; t.t.132-133 °C.

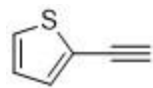
2-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]-thiofen (45)



2-Jodthiofen (12,5 mmol, 2,6 g, 1,4 ml), trimethylsilylacetylen (25,5 mmol, 2,5 g, 2,9 ml), dichlorbis(trifenylfosfino)palladium (0,13 mmol, 88,0 mg), jodid měďný (0,13 mmol, 24,0 mg) byly smíchány pod argonem, poté byl přidán suchý (AcroSealTM) triethylamin (35 ml). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. Poté byla směs zkoncentrována za sníženého tlaku a rozpuštěna ve vodě (100 ml), nasyceném roztoku NaHCO_3 (100 ml) a produkt byl extrahován do CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO_4 a zfiltrována. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku (hexan) poskytla 2,1 g (93 %) produktu ve formě bezbarvé kapaliny. R_f (hexan) = 0,32.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.25 (s, 9H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 (s, 1H). Naměřené hodnoty se shodovaly s těmi publikovanými v literatuře.^{44a}

2-Ethynylthiofen (46)



2-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]thiofen (11,6 mmol, 2,1 g) byl rozpuštěn v THF (110 ml) pod argonem, poté byl přidán tributylammoniumfluorid 1M v THF (15,0 mmol, 15,0 ml) a směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. K reakční směsi byl přidán nasycený roztok NaHCO_3 (50 ml) a voda (100 ml). Produkt byl extrahován do Et_2O (3 x 100 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO_4 a zfiltrována. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v Et_2O a zfiltrován přes silica gel. Produkt byl izolován ve výtěžku 650 mg (52 %) ve formě těkavé bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 3.33 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H). Naměřené hodnoty se shodovaly s těmi publikovanými v literatuře.^{44a}

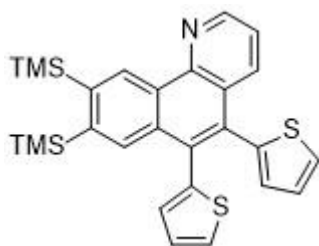
2,2'-(Ethyne-1,2-diyl)bis-thiofen (47)



2-Ethynylthiofen (6,0 mmol, 650 mg), 2-jodthiofen (4,3 mmol, 907 mg, 480 μ l), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,18 mmol, 42,8 mg) a jodid měďný (0,18 mmol, 34,0 mg) byly rozpuštěny v toluenu (8 ml), poté byl přidán diisopropylamin (6 ml) a směs byla míchána při 25 °C po dobu 18 hodin. K reakční směsi byl přidán nasycený roztok NH_4Cl (100 ml), nasycený roztok NaCl (50 ml) a voda (100 ml). Produkt byl extrahován do CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Organická fáze byla sušena pomocí MgSO_4 a zfiltrována. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie (hexan) poskytla 1,07 g (78 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. R_f (hexan) = 0,23.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.01 (dd, J = 5.2, 3.7 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 5.2, 1.1 Hz, 2H). Naměřené hodnoty se shodovaly s těmi publikovanými v literatuře.^{44b}

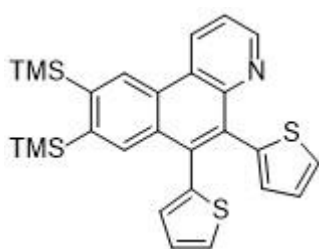
5,6-Bis(thiofen-2-yl)-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[h]chinolin (48a)



Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenem (0,1 mmol, 29,8 mg) a 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem (0,1 mmol, 19,0 mg) s $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ (0,01 mmol, 6,7 mg) a dppp (0,02 mmol, 8,2 mg) v toluenu (1 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (20/1 hexan/EtOAc) poskytla 12 mg (25 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. R_f (20/1 hexan/EtOAc) = 0,24.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 0.32 (s, 9H), 0.55 (s, 9H), 6.94-6.97 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, J = 8.7, 4.4, 3.5 Hz, 2H), 7.31-7.41 (m, J = 12.6, 5.2, 0.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 8.06-8.14 (m, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.97-9.10 (m, J = 4.1, 1.3 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 1.70, 2.03, 121.92, 126.34, 126.41, 126.48, 126.56, 127.16, 129.44, 129.53, 129.73, 131.15, 131.34, 132.21, 132.99, 134.34, 135.06, 138.51, 138.68, 144.83, 145.81, 146.01, 149.26; IR (KBr, hexan) ν 696, 757, 794, 833, 850, 1135, 1248, 1404, 1562, 2896, 2950, 3067 cm^{-1} ; HR-ESI spočteno pro $(\text{M}+\text{H}^+)$ 488.13547, naměřeno 488.13527; t.t. 223-224 °C.

5,6-Bis(thiofen-2-yl)-8,9-bis(trimethylsilyl)benzo[f]chinolin (48b)

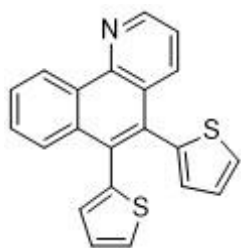


Reakce byla provedena s 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifylenem (0,2 mmol, 59,6 mg) a 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem (0,2 mmol, 38,1 mg) s $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (0,02 mmol, 8,2 mg) a dppp

(0,02 mmol, 8,2 mg) v THF (2 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH₂Cl₂) a poté další (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 25 mg (26 %) produktu ve formě pevné nažloutlé látky. R_f (CH₂Cl₂) = 0,40.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 0.31 (s, 9H), 0.53 (s, 9H), 6.96-6.99 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.04-9.08 (m, 1H), 9.08-9.13 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 1.64, 1.92, 121.68, 125.44, 126.23, 126.41, 126.56, 126.69, 127.90, 129.04, 129.44, 129.66, 130.65, 130.72, 133.60, 135.27, 135.92, 138.41, 138.89, 144.73, 144.99, 146.94, 149.63; IR (KBr, hexan) ν 630, 697, 757, 838, 853, 1143, 1250, 2889, 2951, 3070 cm⁻¹; HR-ESI spočteno pro (M+H⁺) 488,13527, naměřeno 488,13522.

5,6-Bis(thiofen-2-yl)benzo[h]chinolin (49a)

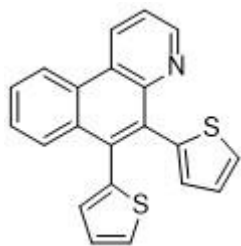


Reakce byla provedena s 1-azabifenylenem (0,4 mmol, 61,2 mg) a 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem (0,4 mmol, 76,0 mg) s [IrCl(COD)]₂ (0,04 mmol, 26,8 mg) a dppp (0,08 mmol, 32,8 mg) v toluenu (4 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH₂Cl₂) a poté další (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 3 mg (2 %) produktu ve formě pevné

bezbarvé látky. R_f (10/1 hexan/EtOAc) = 0,24.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 6.96 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, J = 5.2, 3.3 Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, J = 5.1, 2.9, 1.1 Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.99-9.06 (m, J = 2.8 Hz, 1H), 9.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 122.02, 124.43, 126.45, 126.50, 126.62, 126.91, 127.17, 127.57, 128.67, 129.49, 129.59, 131.01, 131.28, 133.13, 133.72, 135.37, 138.40, 138.91, 146.03, 148.99; HR-EI+ spočteno pro (M) 343,0489, naměřeno 343,0491.

5,6-Bis(thiofen-2-yl)benzo[f]chinolin (49b)



Reakce byla provedena s 1-azabifenylenem (0,1 mmol, 15,3 mg) a 1,2-di(thiofen-2-yl)ethynem (0,1 mmol, 19,0 mg) s [Rh(COD)₂](BF₄) (0,01 mmol, 4,1 mg) a dppp (0,01 mmol, 4,1 mg) v THF (1 ml) při 170 °C. Kolonová chromatografie reakční směsi (CH₂Cl₂) poskytla 5 mg (15 %) produktu ve formě pevné bezbarvé látky. R_f (CH₂Cl₂) = 0,35.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 6.95-6.97 (m, J = 3.5, 1.1 Hz, 1H), 6.98-7.01 (m, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 7.39

(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.87-7.92 (m, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.00-9.08 (m, $J = 5.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 121.66, 122.33, 125.58, 126.16, 126.48, 126.52, 126.56, 127.51, 127.63, 128.11, 129.46, 129.53, 130.64, 132.11, 133.57, 135.67, 138.67, 139.30, 146.88, 149.79; HR-EI+ spočteno pro (M) 343,0489, naměřeno 343,0490.

6. Závěr

- a) První metodika pro regioselektivní aktivace C-C vazeb v 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů a 1-azabifenylenů v přítomnosti katalytických množství iridiových a rhodiových komplexů byla úspěšně vyvinuta.
- b) Prezentovaný postup byl úspěšně aplikován na reakce 6,7-bis(trimethylsilyl)-1-azabifenylenů a 1-azabifenylenů s různě substituovanými alkyny za vzniku substituovaných benzochinolinů a tento postup byl úspěšně prezentován při syntéze některých strukturně zajímavých substrátů. Reakce s benzonitrilem za těchto podmínek neposkytla žádný produkt.
- c) Selektivní řízení reakce bylo umožněno použitím určitých katalytických systémů na bázi iridia a rhodia. Při použití neutrálního komplexu $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ s fosfinovými ligandy byla umožněna výhradně příprava derivátů regioisomeru benzo[h]chinolinu, zatímco při použití kationtového komplexu $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ s fosfinovými ligandy byla umožněna příprava obou možných regioisomerů s převážnou tvorbou derivátů benzo[f]chinolinu.

7. Poděkování

Na závěr bych chtěl poděkovat hlavně mému školiteli prof. RNDr. Martinu Kotorovi CSc. za cenné rady a pomoc při vedení této diplomové práce a v neposlední řadě také za projevenou trpělivost a podporu po celou dobu studia. Dále bych chtěl poděkovat Ing. Šárce Pšondrové za měření IČ spekter, RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za měření NMR spekter, servisu Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i. a Mgr. Petrovi Kasalovi za měření hmotnostních spekter, prof. Ericu A. B. Kantchevovi za poskytnutí výpočetní části projektu a Mgr. Bohunce Šperlichové za měření bodů tání. Dále poděkování směřuje ke Grantové agentuře České republiky za poskytnutí prostředků k vypracování této práce a kolegům z laboratoří 142 a 19.

8. Literatura

1. (a) Runge, F. F. *Pogg. Ann.* **1834**, *31*, 68. (b) Hugh, C. „Quinoline“. *Encyclopedia Britanica*, 1911.
2. Skraup, Z. H. *Berichte*, **1880**, *13*, 2086.
3. Manske, R. H. *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 113-144.
4. Magidson, O. Y.; Rubtsov, M. V. *J. Gen. Chem. USSR*, **1937**, *7*, 1896.
5. Park, B.-W.; Kwak, Y.-H.; Lee, S.-Y.; Cho, S.-J. *US. Pat.* 2013, US 20130292653 A1 20131107.
6. Utermohlen, W. P.; Hamilton, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 156-159.
7. Parham, W. E.; Egberg, D. C.; Salgar, S. S. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3248-3254.
8. Hamada, Y.; Takeuchi, I. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4209-4213.
9. Utermohlen, W. P. *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 544-549.
10. Riesgo, E. C.; Jin, X.; Thummel, R. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3017-3022.
11. Campos, P. J.; Añón, E.; Malo, M. C.; Tant, C.-Q.; Rodriguez, M. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6929-6938.
12. (a) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5875-5876. (b) Harrowven, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9061-9064. (c) Harrowven, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4047-4057.
13. Wróbel, Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2607-2618.
14. Dix, I.; Doll, C.; Hopf, H.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2547-2556.
15. Mahata, P. K.; Venkatesh, C.; Kumar, U. K. S.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3966-3975.
16. Collis, G. E.; Burrell, A. K. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3653-3656.
17. (a) Li, A.; Gilbert, T. M.; Klumpp, D. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3654-3657. (b) Li, A.; Kindelin, P. J.; Klumpp, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1233-1236.
18. Mamane, V.; Louërat, F.; Iehl, J.; Abboud, M.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10699-10705.
19. Tsuji, Y.; Huh, K. T.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1673-1680.
20. Aramoto, H.; Obora, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 628-633.
21. Clem, W. J.; Hamilton, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2349-2353.
22. Barnum, E. R.; Hamilton, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 540-542.

23. Loader, C. E.; Timmons, C. J. *J. Chem. Soc.* **1966**, 12, 1078-1081.
24. Kumler, P. L.; Dybas, R. A. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 125-131.
25. Lewis, F. D.; Kalgutkar, R. S.; Yang, J.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3878-3884.
26. Wu, Y.-C.; Liu, L.; Li, H.-J.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6592-6595.
27. Wang, X.-S.; Li, Q.; Wu, J.-R.; Li, I.-L.; Yao, C.-S.; Tu, S.-J. *Synthesis* **2008**, 12, 1902-1910.
28. Wang, X.-S.; Li, Q.; Yao, C.-S.; Tu, S.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 20, 3513-3518.
29. Rochais, C.; Yougnia, R.; Cailly, T.; Sopková-de Oliveira Santos, J.; Rault, S.; Dallemagne, P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5806-5810.
30. Ramann, G. A.; Cowen, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6436-6439.
31. Liu, F.; Yu, L.; Lv, S.; Yao, J.; Liu, J.; Jia, X. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 459 -465.
32. Muratake, H.; Hayakawa, A.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7577-7580.
33. Eisch, J. J.; Piotrowski, A. M.; Han, K. I.; Krüger, C.; Tsay, Y. H. *Organometallics* **1985**, 4, 224-231.
34. (a) Edelbach, B. L.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D. *Organometallics* **1999**, 18, 4660-4668. (b) Edelbach, B. L.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D. *Organometallics* **1999**, 18, 4040-4049.
35. (a) Perthuisot, C.; Edelbach, B. L.; Zubris, D. L.; Simhai, N.; Iverson, C. N.; Müller, C.; Satoh, T.; Jones, W. D. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2002**, 189, 157-168. (b) Müller, C.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D. *Organometallics* **2002**, 21, 1975-1981. (c) Schaub, T.; Radius, U. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5024-5030. (d) Schaub, T.; Backes, M.; Radius, U. *Organometallics* **2006**, 25, 4196-4206.
36. Iverson, C. N.; Jones, W. D. *Organometallics* **2001**, 20, 5745-5750.
37. Shibata, T.; Nishizawa, G.; Endo, K. *Synlett* **2008**, 765-768.
38. Korotvička, A.; Císařová, I.; Roithová, J.; Katora, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4200-4207.
39. Korotvička, A.; Frejka, D.; Hampejšová, Z.; Císařová, I.; Katora, M. *Synthesis* **2016**, 48, 987-996.
40. Wang, C.; Dong, H.; Hu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2208-2267.
41. Chatterjee, T.; Choi, M. G.; Kim, J.; Chang, S.-K.; Cho, E. J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4203-4206.

- 42. Engelhardt, V.; Garcia, J. G.; Hubaud, A. A.; Lyssenko, K. A.; Spyroudis, S.; Timofeeva, T. V.; Tongwa, P.; Vollhardt, K. P. C. *Synlett* **2011**, 2, 280-284.
- 43. Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741-2769.
- 44. (a) Van Overmeire, I.; Boldin, S. A.; Venkataraman, K.; Zisling, R.; De Jonghe, S.; Van Calenbergh, S.; De Keukeleire, D.; Futerman, A. H.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4189-4199. (b) Ma, J.; Li, G.; Qiao, Y.; Tu, J.; Liu, S.; Xu, F. *Synlett* **2015**, 26, 1991-1996.
- 45. Zeidan, T. A.; Kovalenko, S. V.; Manoharan, M.; Clark, R. J.; Ghiviriga, I.; Alabugin, I. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4270-4285.
- 46. Kim, C.-S.; Russell, K. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8229-8234.
- 47. Barton, J. W.; Walker, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 569-572.